

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2.154.568**  
(A utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)  
②1 N° d'enregistrement national : **72.33863**  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

①3 **DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

1<sup>re</sup> PUBLICATION

②2 Date de dépôt..... 25 septembre 1972, à 15 h 28 mn.  
④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 19 du 11-5-1973.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.) .. A 61 k 27/00/C 07 c 115/00.

⑦1 Déposant : Société dite : BAYER AG., résidant en République Fédérale d'Allemagne.

Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.

⑤4 Nouveaux dérivés triazéniques, leur procédé de préparation et médicament les contenant.

⑦2 Invention de :

③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne  
le 24 septembre 1971, n. P 21 47 781.6 et amendée le 7 mars 1972 au nom de  
Farbenfabriken Bayer Ag.*

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15<sup>e</sup>)

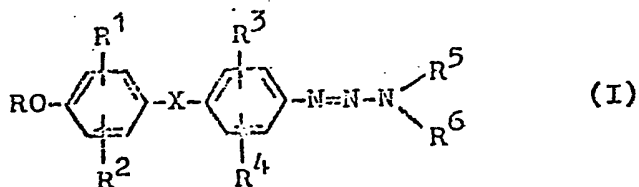
**BEST AVAILABLE COPY**

La présente invention concerne de nouveaux 1-phényl-3,3-dialkyl-triazènes, un procédé permettant de les obtenir, ainsi que des médicaments les contenant. Ces composés sont doués de propriétés cancérostatiques.

- 5 On connaît déjà l'activité de biphénylène-bistriazènes, par exemple du 3,3'-diméthoxy-4,4'-bis-(diméthyltriazène)-biphényle contre le sarcome 180 de la souris [voir "Proc. Soc. Exper. Biol. Med." 90, 484 (1955)] ; on connaît de même l'activité du 4,4'-bis-(diméthyltriazène)-biphényle [voir
- 10 "J. Org. Chem." 22 (1957), 200 à 203], des 1-aryl-3,3-dialkyl-triazènes, par exemple la 4-(diéthyltriazène)-benzophénone, le 4-(diméthyltriazène)-azobenzène et le sulfure de 4,4'-bis-(diméthyltriazène)-diphényle (voir brevet belge N° 736 959). Toutefois, les nouveaux dérivés triazéniques
- 15 déploient une plus grande activité que les composés déjà connus.

La Demanderesse vient de découvrir le pouvoir destructeur prononcé qu'exercent spécifiquement sur les cellules tumorales les nouveaux 1-phényl-3,3-dialkyltriazènes de

20 formule :



Dans laquelle :

R désigne un atome d'hydrogène ou le cation d'une base acceptable du point de vue physiologique,

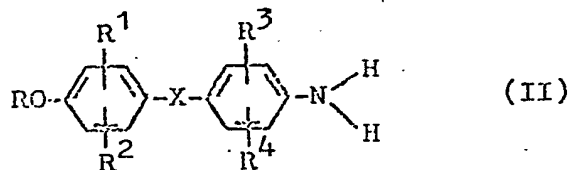
- 25 R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent être identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, le groupe carboxyle, le groupe acide sulfonique et les sels du groupe carboxyle ou du groupe sulfonyle avec des bases acceptables du point de vue physiologique, ou un halogène.

R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> peuvent être identiques ou différents et dé-

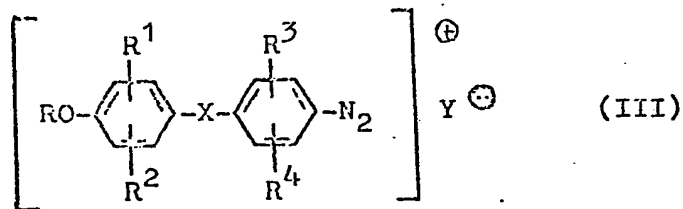
- signent de l'hydrogène, un groupe cyano, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, sulfamide, acide sulfonique ou ses sels avec des bases acceptables du point de vue physiologique, un halogène, un groupe carboxyle ou le groupe  $-\text{SO}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{smallmatrix}$ , dans lequel R' et R'' peuvent être identiques ou différents et représentent des groupes alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, et X est une liaison directe carbone-à-carbone, un groupe azo, sulfo, carbonyle, sulfure, oxyde, sulfoxyde, un groupe éthylène ou méthylène éventuellement substitué par un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, un groupe hydroxyle ou un halogène, ou un groupe éthénylène substitué éventuellement par un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou un halogène ; et

R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> peuvent être identiques ou différents et désignent un groupe alkyle en C<sub>1</sub> ou C<sub>2</sub>.

- La Demanderesse a en outre découvert que l'on obtient les 1-phényl-3,3-dialkyl-triazènes de formule I en diazotant des dérivés aminophényliques de formule :

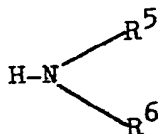


- (dans laquelle R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et X ont les définitions données ci-dessus) ou les sels d'acides forts de ces dérivés aminophényliques en présence d'un acide fort et en faisant réagir, en présence d'un accepteur d'acide, les sels de diazonium produits de formule :



(dans laquelle R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et X ont les définitions données ci-dessus et Y désigne l'anion d'un acide fort), éventuellement après leur isolement, avec des dialkylamides de formule :

5

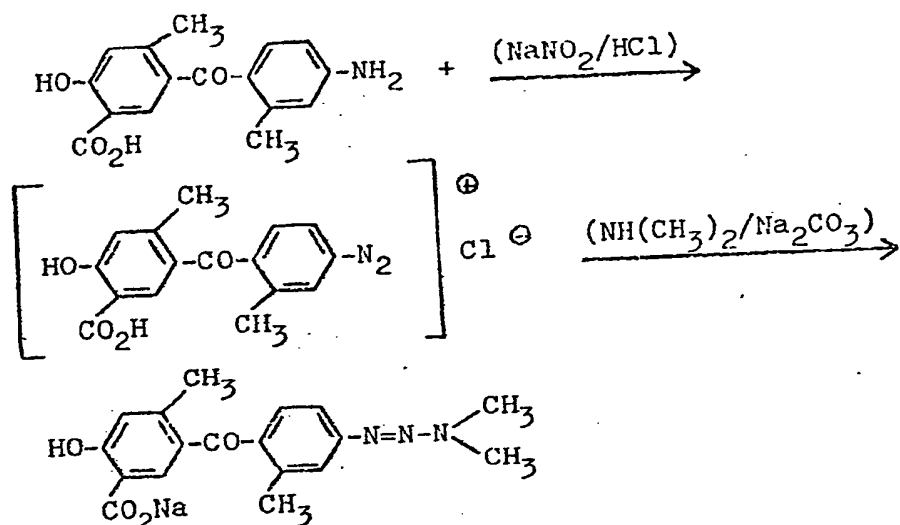


(IV)

- (dans laquelle R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> peuvent être identiques ou différents et désignent des groupes alkyle en C<sub>1</sub> ou C<sub>2</sub>) et, le cas échéant, en libérant des sels obtenus les groupes hydroxy et/ou les groupes acides et en préparant éventuellement des sels à partir des composés obtenus et, le cas échéant, lorsque X désigne le groupe carbonyle dans les composés obtenus, en transformant dans lesdits composés, après leur isolement éventuel, le groupe carbonyle avec un hydrure métallique complexe en groupe -CHOH puis en libérant éventuellement le groupe hydroxyle et/ou le groupe acide des sels obtenus et en préparant éventuellement un sel.

- Il est surprenant de constater que les 1-phényl-3,3-dialkyl-triazènes conformes à l'invention exercent un bien plus grand effet destructeur sur les cellules tumorales que les composés déjà connus. Les substances conformes à l'invention représentent donc un enrichissement du domaine pharmaceutique.

- Si l'on utilise comme matières premières, la 2,2'-diméthyl-5-carboxy-4-hydroxy-4'-amino-benzophénone, le nitrite de sodium et la diméthylamine, on peut reproduire le processus réactionnel par le schéma suivant :



Les matières premières que l'on doit utiliser sont définies, d'une façon générale, par la formule II.

Les groupes alkyle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}'$  et  $\text{R}''$  contiennent 1 à 4 atomes de carbone, de préférence 1 ou 2 atomes de carbone. On mentionne, à titre d'exemples les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle. On préfère particulièrement que les groupes alkyle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}'$  et  $\text{R}''$  soient des groupes méthyle. Les groupes alkyle  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  contiennent 1 ou 2 atomes de carbone, de préférence un seul.

Les groupes alkoxy  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  contiennent 1 à 4 atomes de carbone, de préférence 1 ou 2 atomes de carbone. On mentionne, à titre d'exemples, les groupes méthoxy, éthoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy et tertio-butyloxy. On préfère tout particulièrement que les groupes alkoxy  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  soient des groupes méthoxy.

Les atomes d'halogènes  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  désignent de préférence le chlore, le brome et l'iode, notamment le chlore et le brome.

Le groupe méthylène ou éthylène X peut être substitué par un radical alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ , notamment en  $\text{C}_1$  ou  $\text{C}_2$ , de préférence méthyle, éthyle, n-propyle, par un groupe hydroxyle ou par un atome d'halogène, de préférence le chlore, le brome

et l'iode, notamment le chlore et le brome.

Le groupe éthényle ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) peut être substitué par un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ , de préférence en  $\text{C}_1$  ou  $\text{C}_2$  par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle et par un halogène, de préférence le chlore, le brome et l'iode, notamment le chlore et le brome.

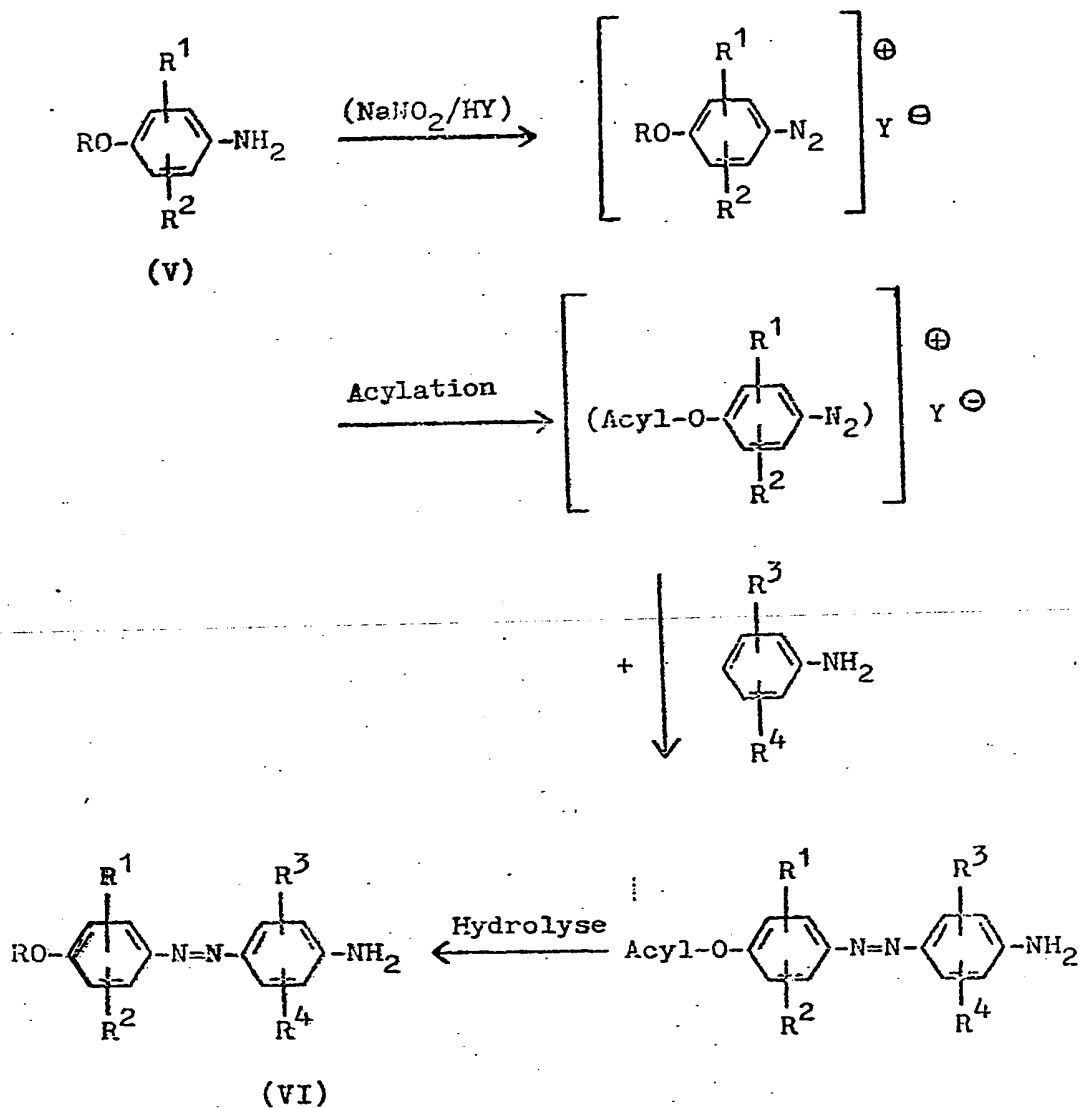
Les acides forts sont des acides minéraux. On mentionne, à titre d'exemples, les acides halogénhydriques tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique et iohydrique, l'acide phosphorique et l'acide sulfurique. On doit mentionner tout particulièrement l'acide chlorhydrique. Y désigne l'anion d'un acide fort, de préférence de l'un des acides mentionnés ci-dessus.

Comme cations de bases acceptables du point de vue physiologique, on indique les cations de métaux alcalins et alcalino-terreux, notamment les ions sodium, potassium et calcium, l'ion ammonium, ainsi que les ions ammonium d'amines organiques. A titre d'exemples d'amines convenables, on mentionne l'éthanolamine, la diéthanolamine, la méthylglucamine, le 2-amino-2-méthylpropanol-(1), le 2-amino-2-méthylpropanediol-(1,3), le 2-amino-2-hydroxyméthylpropanediol-(1,2) et la triéthanolamine.

Les dérivés aminophénoliques (II) utilisés comme matières premières ne sont pas encore tous connus, mais on peut les préparer au moyen de procédés classiques. La préparation peut être effectuée par exemple de la façon suivante :

1) Lorsque X désigne un groupe azo, on diazote de façon classique, en milieu aqueux, à des températures comprises entre  $-5$  et  $+20^\circ\text{C}$ , des dérivés aminophénoliques de formule V dans laquelle  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  ont les définitions données ci-dessus, en présence d'acides forts tels que les acides chlorhydrique et sulfurique, par exemple avec le nitrite de sodium ou l'acide nitrosylsulfurique (voir par exemple "Organikum" 3ème édition, 1964, page 492). Les sels de diazonium sont ensuite acylés, par exemple avec l'anhydride acétique (voir par exemple Houben-Weyl, volume VII, page 547). Ensuite, on procède à la copulation de la manière connue, avec des amines aromatiques pour former les dérivés amino-azoïques acylés (voir "Organikum", page 502), dont l'hydrolyse avec élimination du groupe acyle donne

les composés aminoazoïques désirés, de formule VI :



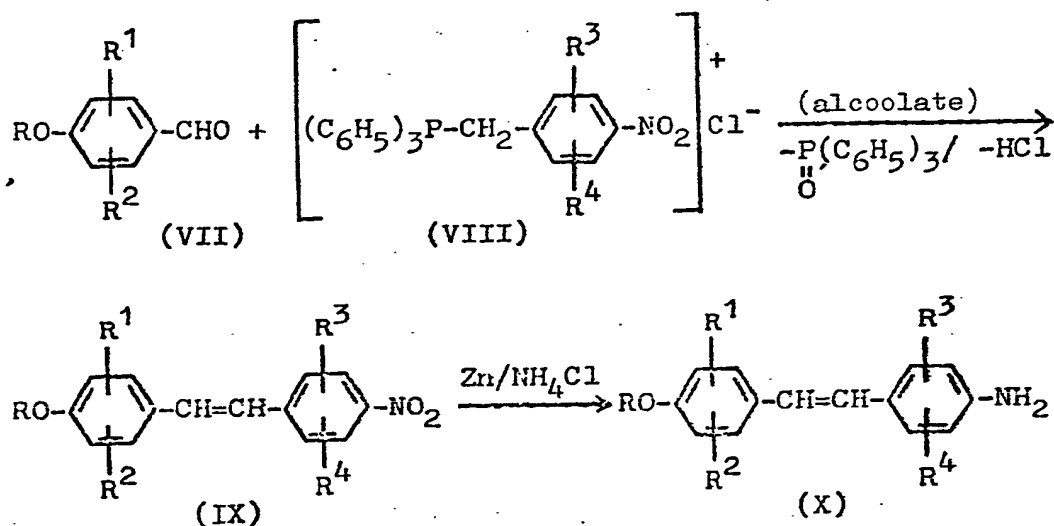
R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et Y ont les définitions données ci-dessus.  
Le radical "acyl" désigne un reste acyle, par exemple le  
reste acétyle.

A titre d'exemples de composés azoïques de formule (II) ou (VI) que l'on peut faire réagir dans ce procédé, on mentionne, en particulier, les composés suivants :

- 4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-azobenzène
- 5 4-hydroxy-3-sulfo-3'-cyano-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-azobenzène
- 10 4-hydroxy-6-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-2-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-2-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-6-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 15 4-hydroxy-2-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-3'-éthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-2-sulfo-5-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-2-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-azobenzène
- 20 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diméthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-azobenzène
- 25 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-6'-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-azobenzène
- 30 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-2'-sulfo-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-sulfamido-4'-amino-azobenzène
- 35 4-hydroxy-3-sulfo-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-azobenzène
- 4-hydroxy-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-azobenzène



- 4-hydroxy-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-benzène  
4-hydroxy-3-sulfo-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-  
azobenzène
- 5 4-hydroxy-3-sulfo-2'-cyano-4'-amino-azobenzène  
4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthoxy-4'-amino-azobenzène  
4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthoxy-4'-amino-azobenzène  
4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-5'-méthoxy-4'-amino-  
azobenzène
- 10 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-5'-méthoxy-4'-  
amino-azobenzène  
4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-sulfamido-4'-  
amino-azobenzène.  
4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-cyano-4'-  
amino-azobenzène,
- 15 et les composés 5-, 6- ou 6'-carboxyliques correspondants.
- 2) Au cas où X désigne un groupe vinylène, on fait  
réagir, par exemple des composés de phosphonium de formule VIII  
avec des dérivés de benzaldéhyde de formule VII en présence  
d'un alcoolate, par exemple un méthylate ou un éthylate à  
20 0-20°C, dans un solvant inerte vis-à-vis de la réaction, par  
exemple un alcool aliphatique, pour former les dérivés de  
stilbène de formule IX et on réduit dans ces composés  
le groupe nitro, par exemple avec le zinc et l'acide chlorhy-  
drique dans un solvant approprié tel que l'acétone pour former  
25 les composés de formule X.



Une technique opératoire générale pour la réaction d'aldéhydes avec des composés de phosphonium (réaction de Wittig) est donnée dans Houben-Weyl, tome XII/1, 1963, page 120 ; pour la réduction avec le zinc et le chlorure d'ammonium, un mode opératoire est décrit dans Houben-Weyl, tome XI/1 (1957), page 463.

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> ont les définitions données ci-dessus. Les composés de départ portant un groupe vinyène à substituants alkyle et halogéno peuvent être préparés d'une manière analogue.

A titre d'exemples de composés de stilbène de formule (II) ou (X) que l'on peut faire réagir conformément au procédé de l'invention, on mentionne, en particulier, les composés suivants :

- 4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-stilbène
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-cyano-4'-amino-stilbène
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-stilbène
- 4-hydroxy-5-sulfo-2-méthyl-4'-amino-stilbène
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-stilbène

	4-hydroxy-5-sulfo-2-éthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-6-sulfo-2-méthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-2-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-2-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-stilbène
5	4-hydroxy-6-sulfo-2-éthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-5-sulfo-3-méthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-5-sulfo-3-éthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthyl-4'-amino-stilbène
10	4-hydroxy-2-sulfo-5-méthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-2-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diméthyl-4'-amino-stilbène
15	4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-stilbène
20	4-hydroxy-6'-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-2'-sulfo-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-amino-stilbène
25	4-hydroxy-3-sulfo-2'-sulfamido-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-2'-diméthylsulfamido-4'-
	amino-stilbène
	4-hydroxy-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-
	stilbène
30	4-hydroxy-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-
	stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-2'-cyano-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthoxy-4'-amino-stilbène
35	4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthoxy-4'-amino-stilbène
	4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-5'-méthoxy-4'-amino-
	stilbène

4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-5'-méthoxy-4'-  
amino-stilbène

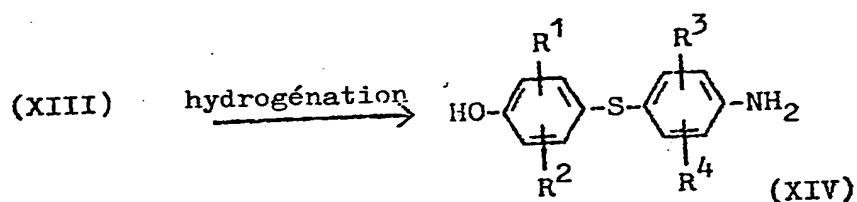
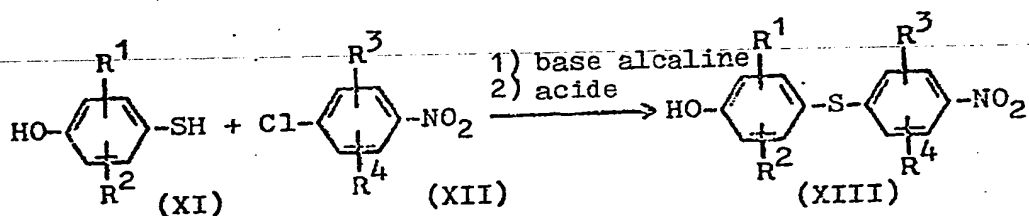
4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-sulfamido-4'-  
amino-stilbène

5 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-cyano-4'-  
amino-stilbène,

ainsi que les composés 5-, 6- ou 6'-carboxy correspondants.

3) Au cas où X désigne un groupe sulfure, on  
peut procéder, par exemple, selon deux variantes :

10 (a) En procédant à la température ambiante, on  
ajoute des p-chloronitrobenzènes à des p-mercaptophénols de  
formule XI, en présence d'une base alcaline en solution  
aqueuse-alcoolique, on chauffe au reflux pendant quelques  
heures, on élimine le solvant, on ajoute de l'eau au résidu  
15 et on acidifie.



L'hydrogénation peut être effectuée par des pro-  
cédés classiques, par exemple en présence d'un catalyseur.

Les oxydes 4-hydroxy-diphényliques correspondants

peuvent être obtenus de manière analogue à partir d'hydroquinones et de p-chloronitrobenzènes (pour le procédé, voir, par exemple, la demande de brevet de la République Fédérale d'Allemagne mise à l'inspection publique sous le N° 1 902 929).

- 5 (b) Des composés de formule générale XIV, dans laquelle les noyaux phényles sont substitués par des groupes sulfo, peuvent être préparés, le cas échéant par sulfonation des composés de formule XIII, suivie d'une hydrogénation.

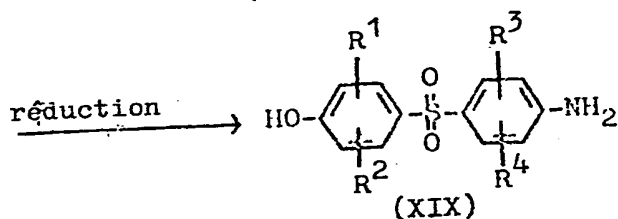
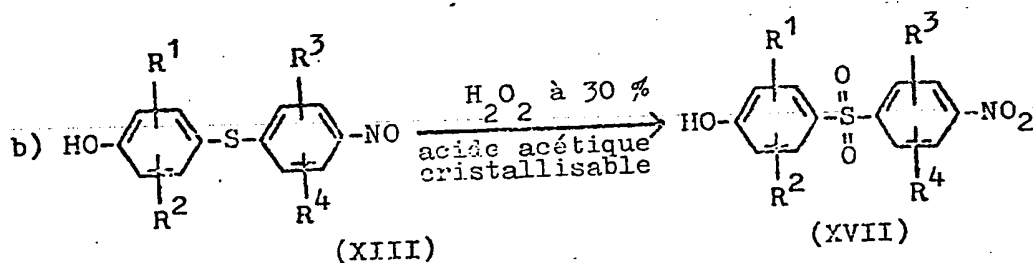
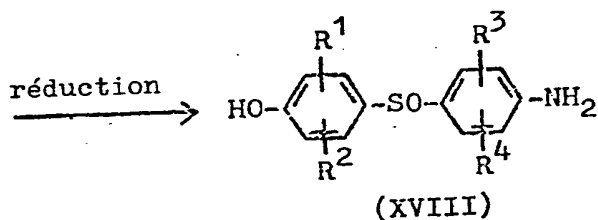
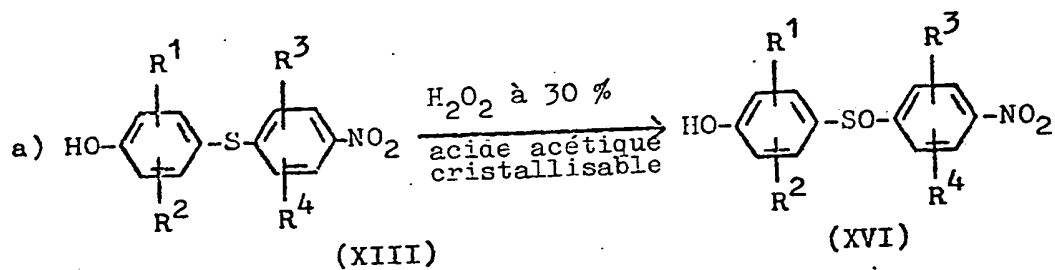
Dans les formules XI, XII, XIII et XIV, indiquées  
10 ci-dessus,  $R^1$  à  $R^4$  ont les définitions données dans ce qui précède.

A titre d'exemples de sulfures que l'on peut faire réagir dans le procédé de l'invention, on mentionne, en particulier, les composés suivants :

- 15 Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-diphényle  
Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-3'-cyano-4'-amino-diphényle  
Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-diphényle  
20 Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-2-méthyl-4'-amino-diphényle  
Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-diphényle  
Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-2-éthyl-4'-amino-diphényle  
25 Sulfure de 4-hydroxy-6-sulfo-2-méthyl-4'-amino-diphényle  
Sulfure de 4-hydroxy-2-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-diphényle  
30 Sulfure de 4-hydroxy-2-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-diphényle  
Sulfure de 4-hydroxy-6-sulfo-2-éthyl-4'-amino-diphényle  
Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-3-méthyl-4'-amino-diphényle  
35 Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-diphényle

- Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-3-éthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthyl-4'-amino-diphényle
- 5 Sulfure de 4-hydroxy-2-sulfo-5-méthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-  
10 diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diméthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-diphényle
- 15 Sulfure de 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-  
20 amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-6'-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-diphényle
- 25 Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-2'-sulfo-4'-amino-diphényle
- 30 Sulfure de 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-sulfamido-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-diphényle
- 35 Sulfure de 4-hydroxy-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-diphényle

- Sulfure de 4-hydroxy-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-diphényle
- 5 Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-cyano-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthoxy-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthoxy-4'-amino-  
10 diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-5'-méthoxy-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-5'-méthoxy-4'-amino-diphényle
- 15 Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-sulfamido-4'-amino-diphényle
- Sulfure de 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-cyano-4'-amino-diphényle,  
ainsi que les composés 5-, 6- ou 6'-carboxy correspondants.
- 20 4) Au cas où X désigne un groupe sulfoxyde ou sulfo, les sulfures de 4-nitrobiphényle de formule XIII préparés en 3a) ou 3b) sont oxydés avec du peroxyde d'hydrogène puis hydrogénés de manière classique, par exemple par voie catalytique, en composés 4-amino. Pour la transformation
- 25 en sulfoxydes de formule XVI, on opère en présence d'une solution à 30 % de peroxyde d'hydrogène et on agite pendant plusieurs jours à la température ambiante. Dans la préparation des sulfones de formule générale XVII, on utilise un excès de peroxyde d'hydrogène à 30 % et on chauffe à l'ébullition
- 30 pendant plusieurs heures.



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ont les définitions données ci-dessus.

A titre d'exemples de sulfoxydes et de sulfones que l'on peut utiliser, conformément à l'invention, on mentionne en particulier les composés suivants :

5. 4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-cyano-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone



- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 5 4-hydroxy-3-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-6-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
10 et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-2-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-2-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 15 4-hydroxy-6-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
20 et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-3'-éthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 25 4-hydroxy-2-sulfo-5-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-2-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde  
et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-diphényl-  
30 sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-diphényl-  
sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diméthyl-4'-amino-diphényl-  
sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 35 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-diphénylsul-  
foxyde et -diphénylsulfone

- 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 5 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-6'-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 10 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 15 4-hydroxy-2'-sulfo-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-sulfamido-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 20 4-hydroxy-3-sulfo-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 25 4-hydroxy-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-diphényl-sulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-2'-cyano-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 30 4-hydroxy-5-sulfo-3'-méthoxy-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 4-hydroxy-5-sulfo-3'-éthoxy-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone
- 35 4-hydroxy-5-sulfo-2'-méthyl-5'-méthoxy-4'-amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone

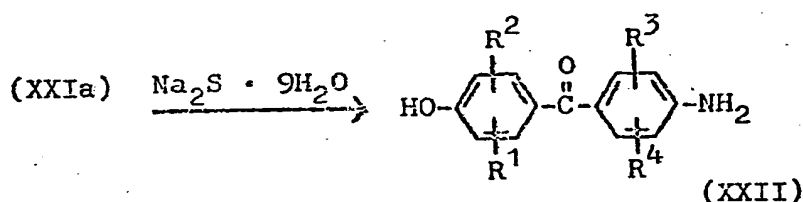
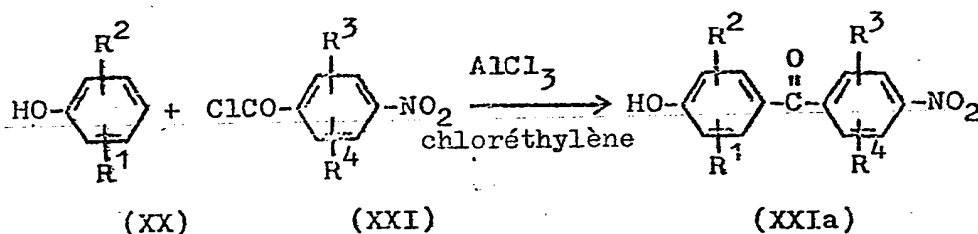
4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-5'-méthoxy-4'-amino-  
diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone

4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-sulfamido-4'-  
amino-diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone

- 5 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-cyano-4'-amino-  
diphénylsulfoxyde et -diphénylsulfone,  
et les composés 5-, 6- ou 6'-carboxy correspondants.

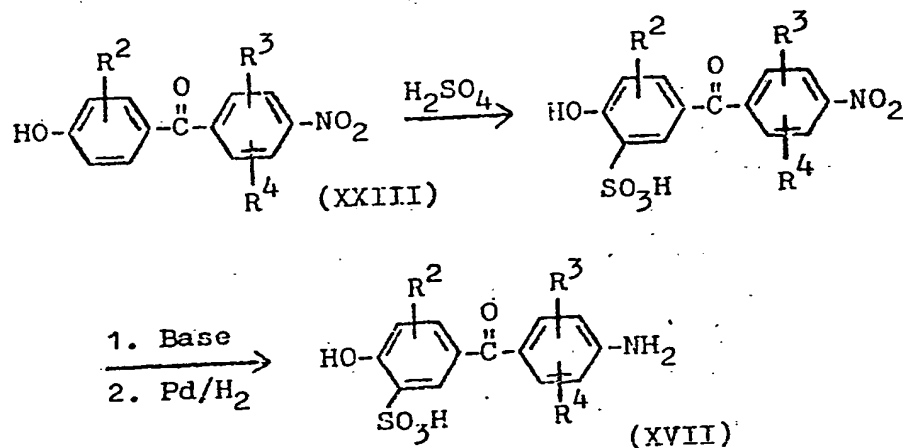
5) Au cas où X désigne un groupe carbonyle, deux  
variantes sont possibles :

- 10 (a) on part, par exemple, de composés de formule XX  
et de chlorures de p-nitrobenzoyle de formule XXI, on les  
fait réagir en présence de chlorure d'aluminium et on réduit  
le produit réactionnel XXIIa, par exemple sulfure de sodium.



- (b) des composés de formule générale XXII, dans laquelle  
15 les noyaux phéniliques sont substitués par des groupes sulfo,  
peuvent aussi être préparés par sulfonation des composés  
de formule XXIIa avec de l'acide sulfurique concentré, suivie  
d'une réduction.

Par exemple :



- Un mode de conduite de la réaction avec le chlorure d'aluminium (réaction 5a, 1ère étape) est décrit dans "Organikum", page 290 ; un mode de conduite de la réduction avec le sulfure de sodium (réaction 5a, 2ème étape) est décrit dans Houben-Weyl, tome XI/1 (1957), page 409. La sulfonation dans l'étape réactionnelle 5b peut être conduite comme décrit dans Houben-Weyl, tome IX (1955), page 450 et la réduction en présence de palladium utilisé comme catalyseur peut suivre le mode opératoire décrit dans Houben-Weyl, tome XI/1 (1957), page 363.
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> des formules indiquées ont les définitions mentionnées ci-dessus.

- A titre d'exemples de benzophénones que l'on peut faire réagir dans le procédé de l'invention, on mentionne, en particulier, les composés suivants :

4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-5'-cyano-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-benzophénone

- 4-hydroxy-5-sulfo-2-méthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-2-éthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-6-sulfo-2-méthyl-4'-amino-benzophénone  
 5 4-hydroxy-2-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-2-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-6-sulfo-2-éthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-3-méthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-benzophénone  
 10 4-hydroxy-5-sulfo-3-éthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-2-sulfo-5-méthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-2-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-benzo-  
 15 phénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diméthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-benzophénone  
 20 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-6'-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-benzophénone  
 25 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-2'-sulfo-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-2'-sulfamido-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-  
 30 benzophénone  
 4-hydroxy-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-benzo-  
 phénone  
 35 4-hydroxy-3-sulfo-2'-cyano-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthoxy-4'-amino-benzophénone

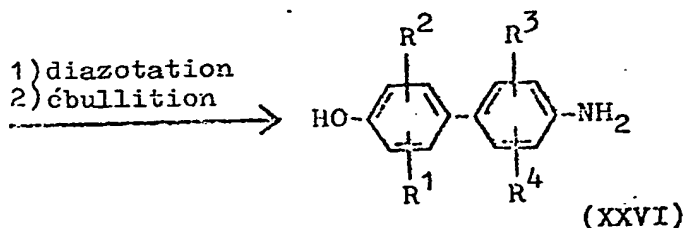
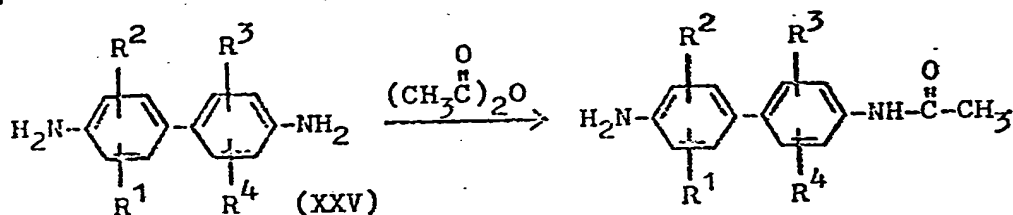
4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthoxy-4'-amino-benzophénone  
 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-5'-méthoxy-4'-amino-  
 benzophénone

5 benzophénone  
 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-sulfamido-4'-amino-  
 benzophénone

4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-cyano-4'-amino-  
 benzophénone,

10 ainsi que les composés 5-, 6- ou 6'-carboxy correspondants.

6) Au cas où X désigne une liaison directe carbone-à-carbone, on part de 4,4'-diamino-biphénylènes, que l'on acyle à l'anhydride acétique dans le rapport molaire de 1:1. Une diazotation subséquente au nitrite de sodium en présence  
 15 d'acide chlorhydrique et une ébullition dans l'acide sulfurique à 40 % permettent d'obtenir les 4-hydroxy-4'-amino-biphénylènes de formule XXVI. Des composés de formule générale XXVI dans laquelle les noyaux phényles sont substitués par des  
 20 groupes sulfo, peuvent aussi être préparés par sulfonation des composés de formule XXVI dans laquelle au moins un reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^4$  désigne de l'hydrogène. Les phases réactionnelles individuelles sont conduites de manière classique.



Dans les formules,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ont les définitions données ci-dessus.

A titre d'exemples de dérivés biphényliques que l'on peut utiliser dans le procédé de l'invention, on mentionne

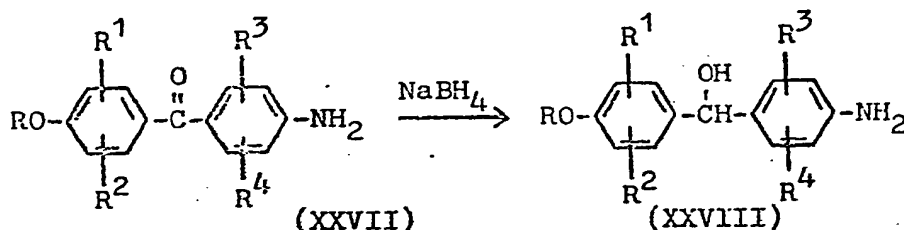
5 en particulier les composés suivants :

- 4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-cyano-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-5-sulfo-2-méthyl-4'-amino-biphényle
- 10 4-hydroxy-3-sulfo-2'-éthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-5-sulfo-2-éthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-6-sulfo-2-méthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-2-sulfo-2'-méthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-6-sulfo-2-éthyl-4'-amino-biphényle
- 15 4-hydroxy-5-sulfo-3-méthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-5-sulfo-3-éthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthyl-4'-aminobiphényle
- 4-hydroxy-2-sulfo-5-méthyl-4'-amino-biphényle
- 20 4-hydroxy-2-sulfo-3'-méthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diméthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-5-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-biphényle
- 25 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-6-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-6'-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-6'-sulfo-3,3'-diéthyl-4'-amino-biphényle
- 30 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diéthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-3-sulfo-2,2'-diméthyl-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-2'-sulfo-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-amino-biphényle
- 4-hydroxy-3-sulfo-2'-sulfamido-4'-amino-biphényle
- 35 4-hydroxy-3-sulfo-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-biphényle

- 4-hydroxy-2'-diméthylsulfamido-4'-amino-biphényle  
4-hydroxy-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-biphényle  
4-hydroxy-3-sulfo-2'-diéthylsulfamido-4'-amino-  
biphényle  
5 4-hydroxy-3-sulfo-2'-cyano-4'-amino-biphényle  
4-hydroxy-3-sulfo-3'-méthoxy-4'-amino-biphényle  
4-hydroxy-3-sulfo-3'-éthoxy-4'-amino-biphényle  
4-hydroxy-3-sulfo-2'-méthyl-5'-méthoxy-4'-amino-  
biphényle  
10 4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-5'-méthoxy-4'-amino-  
biphényle  
4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-sulfamido-4'-amino-  
biphényle  
4-hydroxy-5-sulfo-2,2'-diméthyl-6'-cyano-4'-amino-  
15 biphényle.



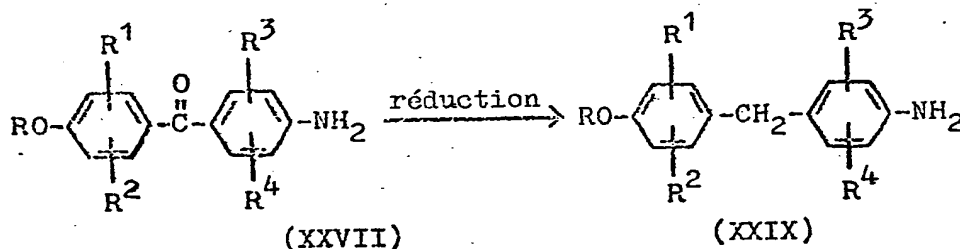
7) Au cas où X désigne le groupe  $-\text{CHOH}$ , on part par exemple des dérivés benzophénoniques correspondants, de formule XXVII, que l'on peut réduire, par exemple avec le borohydrure de sodium en milieu aqueux, en composés de formule XXVIII :



5 (dans ces formules, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> ont les définitions données ci-dessus).

Les étapes réactionnelles individuelles sont conduites de la manière classique.

8) Au cas où X désigne le groupe méthylène, on part,  
 10 par exemple, des benzophénones correspondantes de formule XXVII, que l'on peut réduire à l'autoclave entre 100 et 120°C, en présence de nickel de Raney et d'une base alcaline avec de l'hydrogène en composés de formule XXIX, les étapes  
 15 réactionnelles individuelles étant conduites de la manière classique.



(dans ces formules, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> ont les définitions données ci-dessus).

Dans la réaction de diazotation conforme à l'invention, on peut considérer comme diluants tous les diluants polaires inertes. A ces diluants appartiennent, de préférence des alcools tels que le méthanol et l'éthanol, ainsi que des formamides fortement polaires, par exemple le diméthylformamide ;  
5 en outre, le diméthylsulfoxyde et en particulier l'eau ou des mélange de ces solvants.

Dans la réaction de diazotation, on utilise comme acides forts des acides halogénhydriques, de préférence l'acide  
10 chlorhydrique et l'acide bromhydrique ou aussi l'acide sulfurique.

Comme agents de diazotation, il convient d'utiliser principalement le nitrite de sodium et l'acide nitrosyl-sulfurique.

Dans la diazotation, on peut faire varier les températures de réaction dans une large gamme. Généralement, on opère  
15 à des températures comprises entre environ -5 et 25°C, de préférence entre 0 et 10°C.

On considère comme diluants, dans la réaction de copulation, tous les diluants polaires inertes. A ces diluants,  
20 appartiennent, de préférence ceux qui ont été indiqués pour la réaction de diazotation.

Comme accepteurs d'acides, dans la réaction de copulation, on peut utiliser tous les accepteurs classiques. A ces composés appartiennent, de préférence, des carbonates  
25 et alcoolates de métaux alcalins, par exemple les carbonates, méthylates et éthylates de sodium et de potassium, ainsi que des amines aliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, par exemple la triéthylamine, la diméthylamine, la N,N-diméthylaniline, la N,N-diméthylbenzylamine et la pyridine.  
30 Il convient particulièrement de mentionner le carbonate de sodium.

Dans la réaction de copulation, les températures peuvent varier entre d'assez larges limites. Généralement, on opère entre environ -5 et environ 25°C, de préférence  
35 entre 0 et 10°C.

Dans la mise en oeuvre du procédé conforme à l'invention

(diazotation et copulation), les amines aromatiques sont dissoutes de manière classique dans un diluant, en présence d'au moins deux équivalents d'un acide fort par groupe amino, et elles sont diazotées de manière connue par l'addition

5 d'environ 1 équivalent de nitrite de sodium ou d'acide nitrosylsulfurique par groupe amino. Si les amines aromatiques contiennent des groupes sulfo ou carboxyle, on peut aussi préparer une solution alcaline de ces amines, que l'on additionne de nitrite de sodium et à laquelle on ajoute l'acide après avoir

10 agité pendant une ou quelques heures. On ajoute ensuite la solution correspondante de sel de diazonium à une solution qui contient au moins un équivalent de diméthylamine ou de diéthylamine, et au moins deux équivalents d'un accepteur d'acide par groupe diazonium. Les produits réactionnels sont

15 isolés par des procédés classiques et purifiés le cas échéant. Dans la réduction de composés de formule I (dans laquelle X est un groupe carbonyle) avec des hydrures métalliques complexes, on considère comme diluants tous les solvants polaires inertes. A ces solvants appartiennent, de préférence, ceux qui ont été

20 indiqués à propos de la réaction de diazotation. Il est particulièrement avantageux d'utiliser l'eau comme diluant.

Dans la réaction de réduction, on peut faire varier les températures dans une assez large gamme. Généralement, on opère entre environ 20 et 100°C, de préférence entre 40

25 et 60°C.

Dans la conduite de la réaction de réduction, on utilise les partenaires réactionnels (composé carbonyle et hydrure métallique complexe), de préférence en quantités stoechiométriques.

30 A titre d'hydrures métalliques complexes, on utilise  $\text{Na}(\text{BH}_4)$ ,  $\text{Na}[\text{BH}_3(\text{C-alkyle})]$ ,  $\text{Na}[\text{BH}_2(\text{O-alkyle})_2]$  ou  $\text{Na}[\text{BH}(\text{O-alkyle})_3]$ , le groupe alkyle étant un reste alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ , de préférence en  $\text{C}_1$  ou  $\text{C}_2$ .

Les produits réactionnels obtenus sont isolés de manière classique et purifiés le cas échéant.

35

Lorsque les composés que l'on obtient conformément à

l'invention se présentent sous la forme de sels, on peut libérer les groupes acide et/ou hydroxyle de ces sels par des procédés classiques (acidification avec des acides faibles, par exemple l'acide acétique).

5 Les groupes acide et/ou hydroxyle libres peuvent être transformés en sels quelconques d'une manière classique.

Les substances conformes à l'invention se présentent pour la plupart sous la forme solide. On les caractérise par l'analyse élémentaire de même que par leur spectre infrarouge  
10 et leur spectre de résonance magnétique nucléaire. Les nouvelles substances actives exercent des effets prononcés de destruction des cellules tumorales, ce qui permet de les utiliser avec succès en pharmacie.

A titre de nouvelles substances actives, on mentionne,  
15 en particulier, les suivantes :

Sel disodique de la 2,2'-diméthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4-(diméthyltriazène)-benzophénone,

2,2'-diméthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4'-(diméthyltriazène)-benzophénone,

20 Sel disodique de la 4-hydroxy-3-sulfo-4'-(diméthyltriazène)-benzophénone,

4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-benzophénone-sulfonate-(3) de sodium,

5-méthyl-4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-stilbène-carboxylate-(3) de sodium,

3-carboxy-4-hydroxy-5-méthyl-4'-(diméthyltriazène)-stilbène,

Sel disodique du 4-hydroxy-3-sulfo-4'-(diméthyltriazène)-biphényle,

30 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-biphénylsulfonate-(3) de sodium,

4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-(diméthyltriazène)-diphénylsulfone,

4-hydroxy-5'-méthoxy-2'-méthyl-4'-(diméthyltriazène)-azobenzènesulfonate-(3) de sodium,

4-hydroxy-5'-méthoxy-2'-méthyl-4'-(diméthyltriazène)-azobenzènesulfonate-(3) de sodium

4-hydroxy-2',5'-diméthyl-4'-(diméthyltriazène)-azo-

- benzènegarboxylate-(3) de sodium,  
 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-diphénylsulfone-  
 sulfonate-(2') de sodium,  
 4-hydroxy-2,6'-diméthyl-4'-(diméthyltriazène)-diphényl-  
 5 sulfone-sulfonate-(5) de sodium,  
 4-hydroxy-2'-méthyl-4'-(diméthyltriazène)-diphényl-  
 sulfone-sulfonate-(3) de sodium,  
 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-diphénylsulfoxyde-  
 sulfonate-(3) de sodium,  
 10 Sel de sodium du 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-  
 azobenzène,  
 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-diphénylsulfone-  
 sulfonate-(3) de sodium,  
 4-hydroxy-2'-cyano-4'-(diméthyltriazène)-diphénylsul-  
 15 fone,  
 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)diphénylsulfure-  
 sulfonate-(3) de sodium  
 Sel disodique du 4-hydroxy-3-sulfo-4'-(diméthyl-  
 triazène)-diphénylméthanol,  
 20 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazène)-diphénylméthane-  
 sulfonate-(3) de sodium,  
 Oxyde de 4-hydroxy-3-sulfo-4'-(diméthyltriazène)-  
 diphényle, son sel monosodique et son sel disodique,  
 Oxyde de 4-hydroxy-3-carboxy-4'-(diméthyltriazène)-  
 25 diphényle et le sel monosodique,  
 1-[-4'-(diméthyltriazène)-phényl]-2-[-(4-hydroxy-  
 3-sulfo)-phényl]-butène-(1),  
 1-[-(3'-méthyl-4'-diméthyltriazène)-phényl]-2-[-(4-  
 hydroxy-3-sulfo)-phényl]-butène-(1),  
 30 1-[-(3'-éthyl-4'-(diméthyltriazène)-phényl]-2-[-(4-  
 hydroxy-3-sulfo)-phényl]-butène-(1),  
 4-hydroxy-2'-carboxy-4'-(diméthyltriazène)-diphényl-  
 sulfone et le sel monosodique,  
 4-hydroxy-2'-N,N-diméthylaminosulfonyl-4'-(diméthyl-  
 35 triazène)-diphénylsulfone et le sel monosodique,  
 4-hydroxy-2'-N,N-diéthylaminosulfonyl-4'-(diméthyl-  
 triazène)-diphénylsulfone,  
 Sulfure de 4-hydroxy-3-sulfo-2'-(N,N-diméthylamino-  
 sulfonyl)-4'-(diméthyltriazène)-diphényle,

4-hydroxy-2'-(N,N-diméthylaminosulfonyl)-4'-(diméthyltriazone)-diphénylsulfure-sulfonate-(3) de sodium,

4-hydroxy-3-sulfo-2'-(N,N-diméthylaminosulfonyl)-4'-(diméthyltriazone)-diphénylsulfoxyde,

5 4-hydroxy-2'-(N,N-diméthylaminosulfonyl)-4'-(diméthyltriazone)-diphénylsulfoxyde-sulfonate-(3) de sodium,

4-hydroxy-3-sulfo-2'-(N,N-diméthylaminosulfonyl)-4'-(diméthyltriazone)-diphénylsulfone et son sel de sodium.

10 Les nouvelles substances actives exercent une activité cancérostatique prononcée. On peut les utiliser contre des tumeurs malignes, par exemple tumeur du sein, tumeur de l'utérus, tumeur des ovaires, tumeur de la prostate et tumeur de la vessie.

Les nouvelles substances actives peuvent être utilisées, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

15 On peut les incorporer d'une manière connue dans les formulations classiques.

Les substances actives de l'invention peuvent être utilisées telles quelles ou en association avec des supports solides, semi-solides ou liquides inertes, non toxiques, acceptables au point de vue pharmaceutique. Comme formes d'administration, en association avec divers supports non toxiques inertes, on considère des comprimés, des dragées, des capsules, des pilules, des granulés, des suppositoires, des solutions, suspensions et émulsions aqueuses, des émulsions, suspensions et solutions non aqueuses, des sirops, des pâtes, des pommades, des gélées, des crèmes, des lotions, des poudres, des compositions applicables par pulvérisation, etc. Le terme "support" désigne des diluants, des charges et des adjuvants de formulation solides, semi-solides et liquides.

30 Le ou les composés doués d'activité thérapeutique doivent être présents de préférence à une concentration d'environ 0,1 à 99,5, notamment d'environ 0,5 à 90 % en poids du mélange total.

Comme supports solides, semi-solides ou liquides, on considère par exemple :

L'eau, des solvants organiques non toxiques tels que des paraffines (par exemple des fractions de pétrole), des huiles végétales (par exemple huile d'arachide, huile de sésame),

- des alcools (par exemple alcool éthylique, glycérine), des glycols (par exemple propylène-glycol, polyéthylène-glycol) ; des poudres minérales naturelles (par exemple kaolin, argile, talc, craie), des poudres minérales synthétiques (par exemple silice et silicates fortement dispersés), des sucres (par exemple sucre brut, lactose et sucre de raisin) ; des émulsifiants tels que des émulsifiants non ionogènes et anionogènes (par exemple esters polyoxyéthyléniques d'acides gras, éthers polyoxyéthyléniques d'alcools gras, alkylsulfonates et arylsulfonates) ; des dispersifs (par exemple lignine, liqueurs résiduelles sulfatiques, méthylcellulose, amidon et polyvinylpyrrolidone) et des lubrifiants (par exemple stéarate de magnésium, talc, acide stéarique et laurylsulfate de sodium).

- Ces substances peuvent être utilisées dans la formulation, individuellement ou en association.

- Dans le cas de l'administration par voie orale, les comprimés, dragées, capsules, granulés, solutions, etc., peuvent naturellement contenir, en plus des supports mentionnés, des additifs tels que le citrate de sodium et le phosphate dicalcique, des édulcorants, des colorants et/ou des substances modifiant le goût.

- L'invention concerne également des préparations pharmaceutiques qui sont constituées par un ou plusieurs composés de formule (I) ou qui contiennent au moins l'un des composés de formule I, la substance active étant présente sous la forme d'unités posologiques.

- Ceci signifie que la préparation se présente sous la forme d'éléments individuels dont chacun contient une unité posologique ou deux, trois ou quatre unités posologiques, ou la moitié, le tiers ou le quart d'une unité posologique. Dans l'intérêt éventuel de l'administration, les préparations peuvent aussi être constituées par (ou contenir) d'autres multiples ou d'autres fractions d'une unité posologique.

- Les nouvelles substances actives peuvent aussi être présentes dans les formulations en mélange avec d'autres substances actives connues.

Les nouvelles substances actives peuvent être administrées de manière classique. Elles peuvent être administrées par voie orale et/ou parentérale, par exemple par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. On peut les introduire sous la

forme d'une préparation appropriée dans des cavités corporelles. De plus, une administration par voie intrapéritonéale et aussi une application locale sont possibles.

D'une façon générale, il est apparu avantageux  
5 d'administrer par voie orale des quantités d'environ 50 à environ 250, de préférence environ 75 à 150 mg/kg de poids corporel toutes les 24 heures, pour obtenir des résultats efficaces. Toutefois, le cas échéant, il peut être indispensable de s'écarter des doses mentionnées, à savoir en fonction de l'es-  
10 pèce et du poids corporel du sujet à traiter, de la nature et de la gravité de la maladie, du type de la formulation et de l'application du médicament, ainsi que de l'époque et de l'intervalle de temps où l'administration est effectuée. C'est ainsi que dans quelques cas, des quantités inférieures  
15 à la quantité minimale mentionnée peuvent être suffisantes, tandis que dans d'autres cas, la limite supérieure indiquée doit être dépassée.

Dans le cas de l'administration par voie parentérale, on peut utiliser des solutions des substances actives dans  
20 l'huile de sésame ou l'huile d'arachide ou dans le propylène-glycol ou le N,N-diméthylformamide aqueux, de même que des solutions aqueuses stériles dans le cas des composés solubles dans l'eau. Ces solutions aqueuses doivent en cas de besoin être tamponnées de manière classique, et le diluant liquide  
25 doit, en outre, être préalablement rendu isotonique par addition de la quantité nécessaire de sel ou de glucose. Ces solutions aqueuses conviennent, en particulier, pour des injections intraveineuses, intramusculaires et intra-  
péritonéales.

30 Les composés portant des fonctions acides sont utilisés/de préférence sous la forme de leurs sels avec des bases acceptables du point de vue physiologique, par exemple l'éthanolamine, la diéthanolamine, la méthylglucamine, le 2-amino-2-méthylpropanol-(1), le 2-amino-2-méthylpropanediol-(1,3), le 2-  
35 amino-2-hydroxyméthyl-propanediol-(1,2) et la triéthanolamine.

Dans toutes les études expérimentales, on a examiné l'influence des substances sur des formes étendues de cancer des glandes mammaires à croissance rapide, produit par la benzidine.



- Les carcinomes des glandes mammaires sont provoqués par des injections sous-cutanées, chez des femelles de rat, de benzidine en suspension dans une solution physiologique de chlorure de sodium. Suivant le type de la souche de rat,
- 5 on doit utiliser à cet effet différents taux de dose totale et différentes durées des périodes d'induction. Dans le cas de deux souches Wistar examinées (éleveurs: Spiegel et Winkelmann), les tumeurs sont apparues après une période d'induction de 150 à 330 jours pour une dose totale de 1000 à 1225 mg/kg
- 10 de benzidine administrée par voie sous-cutanée. Dans le cas de deux souches Sprague-Dawley différentes (éleveurs : Mus-Rattus AG et Winkelmann), une seule injection de benzidine de 150 mg/kg par voie sous-cutanée est déjà suffisante pour faire apparaître les carcinomes des glandes mammaires en
- 15 60 à 180 jours.

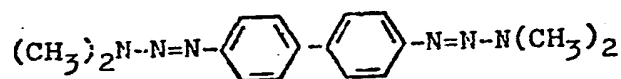
- Les carcinomes des glandes mammaires se développent rapidement, toujours de façon multiple. Il n'est pas rare de constater la présence d'au moins huit tumeurs par animal. Les tumeurs croissent assez rapidement et ont une issue fatale
- 20 chez les rats environ 30 à 120 jours à partir du moment où elles peuvent être palpées. Les animaux meurent généralement de tumeurs primaires multiples ; les métastases visibles à l'oeil nu sont rares.

- L'activité des substances conformes à l'invention
- 25 ressort des graphiques des dessins annexés. Dans chaque cas, le poids de la tumeur en grammes est porté en ordonnées et la durée de l'essai en jours est portée en abscisses. On utilise alors la réduction du poids de la tumeur et l'inhibition de son extension comme mesure de l'activité
- 30 des composés.

Des traits parallèles à l'axe des ordonnées indiquent la dose correspondante en milligrammes de substance active par kilogramme de poids corporel.

Figure 1 :

Influence de très fortes doses du 4,4'-bis-(diméthyl-triazène)-biphényle connu :

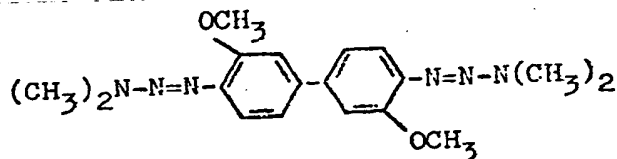


5

["J. Org. Chem." 22, (1957), pages 200-203]  
sur la croissance du carcinome des glandes  
mammaires du rat, provoqué par la benzidine.

Figure 2

Influence du 3,3'-diméthoxy-4,4'-bis-(diméthyl-triazène)-biphényle connu :



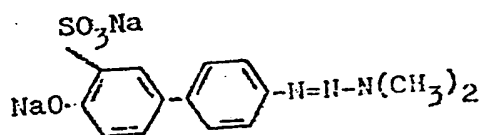
10

["Proc. Soc. exper. Biol. Med." 90 (1955),  
pages 484-489] sur la croissance du carcinome  
des glandes mammaires du rat provoqué par  
la benzidine.

Figure 3

15

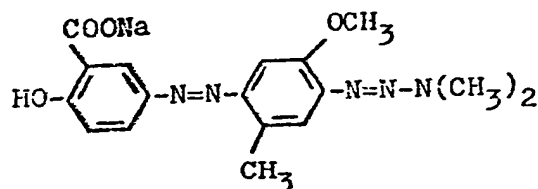
Influence du sel disodique du 3-sulfo-4-hydroxy-  
4'-(diméthyltriazène)-biphényle :



sur le carcinome des glandes mammaires du rat  
provoqué par la benzidine.

Figure 4

Influence du 4-hydroxy-2'-méthyl-5'-méthoxy-4'-(diméthyltriaazène)-azobenzène-carboxylate-(3) de sodium :



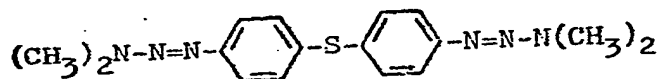
5

sur le carcinome des glandes mammaires du rat provoqué par la benzidine.

Figure 5

Influence de fortes doses du sulfure de 4,4'-bis-(diméthyltriaazène)-diphényle décrit dans le brevet belge

N° 736 959 :

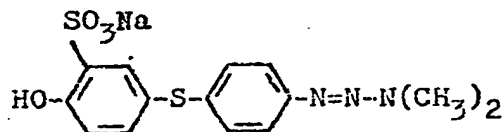


10

sur la croissance du carcinome des glandes mammaires du rat provoqué par la benzidine.

Figure 6

Influence du 4-hydroxy-4'-(diméthyltriaazène)-diphénylsulfure-sulfonate-(3) de sodium :

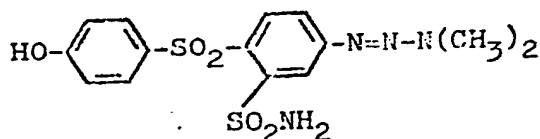


15

sur le carcinome des glandes mammaires du rat provoqué par la benzidine.

Figure 7

Influence de la 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-(diméthyl-triazène)-diphénylsulfone :

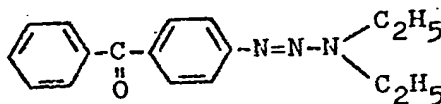


sur le carcinome des glandes mammaires du rat,  
provoqué par la benzidine.

5

Figure 8

Influence de fortes doses de la 4-(diéthyltriazène)-  
benzophénone décrite dans le brevet belge  
N° 736 959 précité :



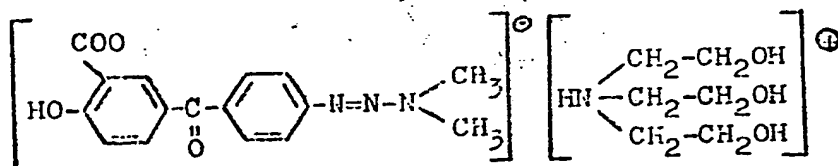
sur le carcinome des glandes mammaires du rat  
provoqué par la benzidine.

10

Figure 9

Influence de la 3-carboxy-4-hydroxy-4'-(diméthyl-  
triazène)-benzophénone sous la forme de son  
sel de triéthanolammonium :

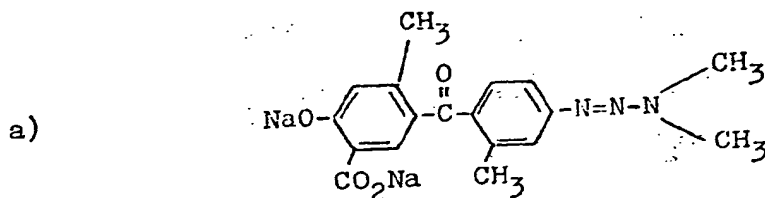
15



sur le carcinome des glandes mammaires du rat  
provoqué par la benzidine.

La préparation des composés conformes à l'invention est illustrée à l'aide des exemples suivants :

Exemple 1



- On chauffe brièvement à l'ébullition, 77 g (0,27 mole) de 2,2'-diméthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4'-aminobenzophénone dans 100 ml d'acide chlorhydrique concentré et 50 ml d'eau, puis on ajoute un litre d'eau. On fait de nouveau bouillir la solution réactionnelle, on la filtre rapidement et on la refroidit, en sorte que le chlorhydrate précipite.
- 10 On ajoute goutte à goutte à cette suspension 18,7 g de nitrite de sodium dans 40 ml d'eau à 0-5°C et on ajoute cette solution réactionnelle à 5-10°C à 150 g de carbonate de sodium dans 1,5 litre d'eau et 60 g de solution de diméthylamine. Après une courte durée d'agitation, on filtre à la trompe, on
- 15 fait bouillir le résidu de filtration dans 500 ml de lessive de soude à 10 % pendant une heure, on refroidit et on filtre avec soin à la trompe. On obtient 50 g (48 % de la théorie) de cristaux incolores du sel disodique de la 2,2'-diméthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4'-(diméthyltriazeno)-benzophénone
- 20 fondant à 330°C.

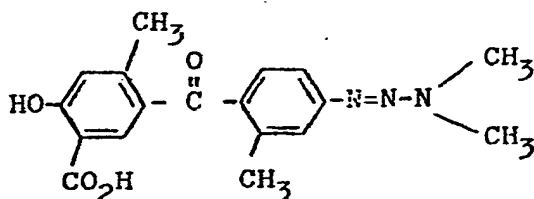
Analyse :

Calculé :

Trouvé :

N %	C %	H %
10,9	56,1	4,4
10,5	55,6	4,2

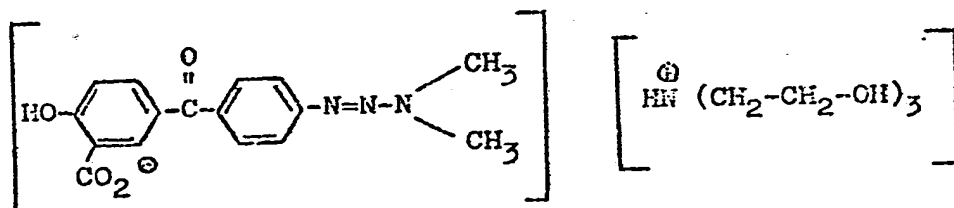
b)



On dissout 2 g du sel disodique obtenu en 1a) dans 200 ml d'eau et on ajoute la solution à un mélange de 100 ml d'eau et 10 ml d'acide acétique. On triture, on filtre à la trompe et on dissout la matière solide en vue de la purifier dans un mélange d'acétate éthylique et de cyclohexane (3:7), pour la précipiter à l'éther de pétrole après filtration. On obtient 7,5 g (85 % de la théorie) de 2,2'-diméthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4'-(diméthyltriazeno)-benzophénone sous la forme d'une poudre légèrement jaune se décomposant à 125°C (début de frittage à 115°C).

Analyse :	C %	H %	N %
Calculé :	63,4	5,6	12,3
Trouvé :	63,2	5,8	11,9

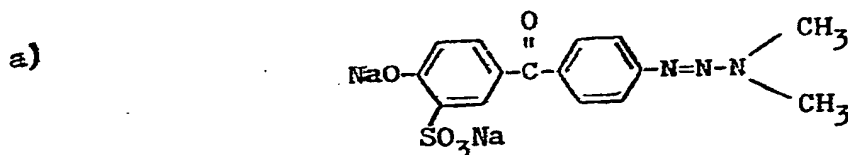
En procédant comme indiqué dans l'exemple 1, on obtient la 4-hydroxy-3-carboxy-4'-(diméthyltriazeno)-benzophénone à partir de la 4-hydroxy-3-carboxy-4'-amino-benzophénone, qui donne avec un équivalent de triéthanolamine le sel de triéthanolammonium de formule suivante :



Température de décomposition : 98°C

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	57,1	6,5	12,1
Trouvé :	56,9	6,7	11,6

5 Exemple 2



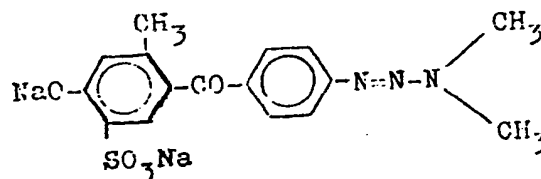
On dissout 6,3 g (0,02 mole) du sel monosodique de la 4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-benzophénone dans un mélange d'eau et de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, et on obtient un précipité de 7 g de chlorhydrate peu soluble qu'on filtre à la trompe et qu'on met en suspension dans 60 ml d'eau et 6 ml d'acide chlorhydrique concentré.

On ajoute goutte à goutte à 0°C, 1,4 g de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau, on agite encore pendant trois heures à 8-10°C, on filtre à la trompe et on ajoute le résidu humide par petites portions à 5°C à un mélange de 12 g de carbonate de sodium, 6 ml de solution de diméthylamine (à 40 %) et 40 ml d'eau. On agite encore à 20°C pendant deux heures, et on obtient un précipité cristallin du produit de réaction. On ajoute à la suspension 10 ml de lessive de soude concentrée et 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium. On chauffe le mélange réactionnel jusqu'à dissolution totale puis on le refroidit, et on obtient alors un précipité cristallin du produit réactionnel. Après filtration à la trompe, on le dissout à chaud dans 100 ml d'eau pour le purifier, on ajoute à la solution 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium et on refroidit

- lentement. On filtre à la trompe, on met le résidu en suspension dans du méthanol et on le filtre de nouveau à la trompe. Après rinçage à l'éther, on obtient 7 g du sel disodique de la 4-hydroxy-3-sulfo-4'-(diméthyltriaazène)-benzophénone
- 5 (100 % de la théorie) sous la forme de cristaux jaunes fondant à plus de 370°C.

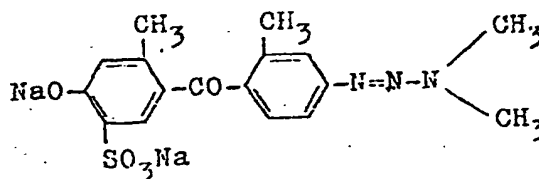
<u>Analyse</u> :	N %	S %
Calculé :	11,68	8,13
Trouvé :	11,50	8,00

- 10 Les substances suivantes sont obtenues d'une façon analogue :



Sel disodique de la 4-hydroxy-2-méthyl-5-sulfo-4'-(diméthyltriaazène)-benzophénone.

<u>Analyse</u> :	N %	S %
15 Calculé :	13,2	7,8
Trouvé :	13,0	7,5
Point de fusion :	> 310°C.	



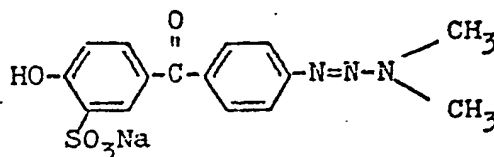
Sel disodique de la 4-hydroxy-2,2'-diméthyl-5-sulfo-4'-(diméthyltriaazène)-benzophénone.:

20 <u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	47,3	3,95	9,74
Trouvé :	47,0	3,8	9,5



Point de fusion : > 300°C

b)



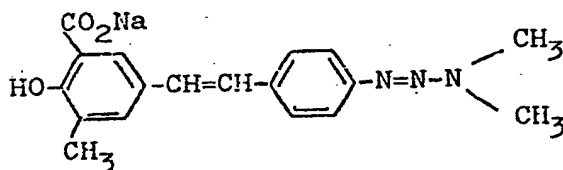
- A partir du sel disodique, on prépare aisément le sel monosodique en mettant 3,0 g du sel disodique préparé en 2a) en suspension dans 20 ml d'eau, puis en ajoutant 0,6 ml d'acide acétique, pour faire passer la substance en solution, et on précipite le produit réactionnel par addition de 50 ml de solution de chlorure de sodium, puis on le filtre à la trompe. On obtient 3,67 g (99 % de la théorie) de 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazenyl)-benzophénone-sulfonate-(3) de sodium sous la forme d'une substance blanche dont le point de fusion est supérieur à 350°C.

Analyse : N % S %

Calculé : 11,32 8,6

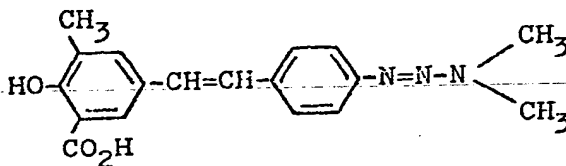
15 Trouvé : 11,20 8,2

Exemple 3



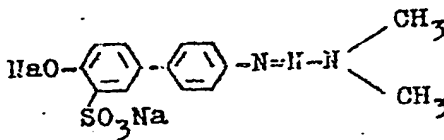
- On ajoute 7 g (0,025 mole) de 3-méthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4'-aminostilbène et 7 ml d'acide chlorhydrique concentré à un mélange chaud (60°C) de 50 ml de solution de diméthylformamide et <sup>de</sup> 50 ml d'eau, puis on refroidit rapidement à 0°C et on ajoute, à cette température, 1,9 g de nitrite

de sodium dans 6 ml d'eau. Après agitation pendant une heure, on ajoute cette solution réactionnelle à 0-5°C à 14 g de carbonate de sodium dans 100 ml d'eau et 6 g d'une solution à 40 % de diméthylamine et on agite ensuite pendant 1,5 heure  
 5 à 0-10°C. On ajoute à la solution 400 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, et on obtient ainsi un précipité du produit réactionnel désiré qu'on filtre à la trompe. Le point de fusion est supérieur à 400°C.  
 On obtient 10 g de 4-hydroxy-5-méthyl-4'-(diméthyltriazenè)-  
 10 stilbène-carboxylate-(3) de sodium, ce qui correspond à 98 % de la théorie. Avec l'acide acétique, on peut obtenir comme décrit en 1b) l'acide libre :



Point de fusion du 3-carboxy-4-hydroxy-5-méthyl-4'-(diméthyltriazenè)-stilbène : 185-188°C.

#### 15 Exemple 4



On refroidit à la glace 14 g (0,05 mole) de 3-sulfo-4-hydroxy-4'-aminobiphényle et on ajoute 40 ml d'acide sulfurique concentré. A 0°C, on ajoute 15,3 g d'acide nitrosylsulfurique (à 41,3 %) et on agite encore pendant deux  
 20 heures. On ajoute la solution réactionnelle à 200 g de glace, ce qui la fait mousser. Ensuite, on ajoute cette solution

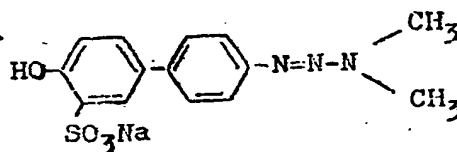
réactionnelle à 200 g de carbonate de sodium et 10 g d'une solution à 40 % de diméthylamine dans 800 ml d'eau glacée et 200 g de glace. Au bout d'environ 16 heures, il se forme un précipité brun d'un produit que l'on sépare par filtration à la trompe. Le résidu de filtration est dissous dans 100 ml d'eau et 10 ml de lessive de soude à 40 %, la solution est filtrée, puis additionnée de 100 ml de lessive de soude à 40 % et 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium. On filtre le précipité à la trompe, on l'essore brièvement sur une plaque poreuse et on le triture correctement dans 200 ml de méthanol. Ensuite, on le filtre à la trompe, on le rince à l'éther et on le fait sécher à l'air. Le produit réactionnel de couleur beige est recristallisé dans un mélange de diméthylformamide et d'eau (3:1) et contient alors une mole de diméthylformamide. On obtient 9 g du sel disodique du 4-hydroxy-3-(acide sulfonique)-4'-(diméthyltriazène)-biphényle. On caractérise ce composé par son spectre infrarouge et son spectre de résonance magnétique nucléaire.

	<u>Analyse</u> :	S %	N %
20	Calculé :	8,77	11,5
	Trouvé :	8,60	11,2

Point de fusion :  $> 460^{\circ}\text{C}$ .

On peut aisément préparer le sel monosodique à partir du sel disodique avec l'acide acétique cristallisable, comme décrit dans l'exemple 2b).

Par analogie avec les exemples 1 à 4, on prépare les composés suivants :



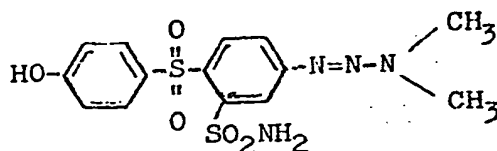
Le point de fusion du 4-hydroxy-4'-diméthyltriazène-biphényl-sulfonate-(3) de sodium est supérieur à  $400^{\circ}\text{C}$ .

72 33863

43

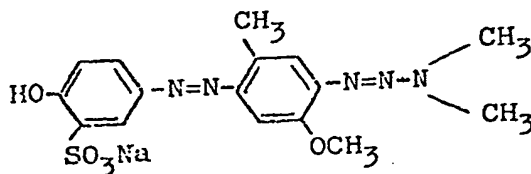
2154568

<u>Analyse</u> :	N %	Na %	S %
Calculé :	12,25	6,71	9,33
Trouvé :	11,80	6,50	9,60

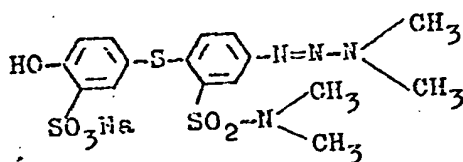


5 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-(diméthyltriazeno)-  
diphénylsulfone.

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	43,8	4,2	14,6
Trouvé :	44,6	5,1	13,9
Point de fusion : 220°C (décomposition)			



10 4-hydroxy-5'-méthoxy-2'-méthyl-4'-(diméthyltriazeno)-  
azobenzène-sulfonate-(3) de sodium.  
Point de fusion > 300°C.



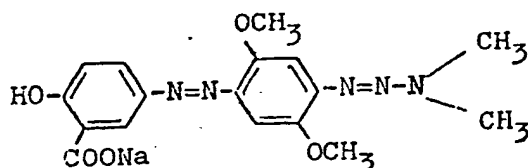
4-hydroxy-2'-diméthylsulfamido-4'-(diméthyl-  
triazeno)-diphénylsulfure-sulfonate-(3) de sodium.

72 33863

44

2154568

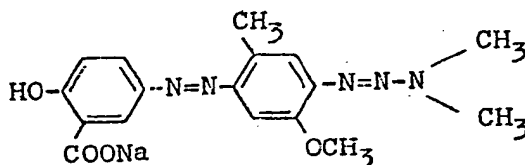
<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	39,8	4,0	11,6
Trouvé :	38,7	4,5	10,9
Point de fusion 330°C (décomposition).			



- 5 4-hydroxy-2',5'-diméthoxy-4'-(diméthyltriazenè)-  
azobenzène-carboxylate-(3) de sodium.

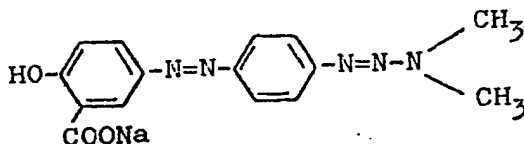
<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	51,65	4,59	17,72
Trouvé :	50,4	5,4	16,30

- 10 Point de fusion : 235°C (décomposition).



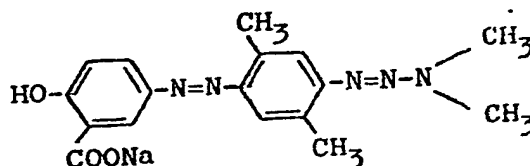
- 15 4-hydroxy-5'-méthoxy-2'-méthyl-4'-(diméthyltriazenè)-  
azobenzène-carboxylate-(3) de sodium.

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	53,8	4,8	18,5
Trouvé :	53,0	5,7	17,7
Point de fusion : > 300°C.			



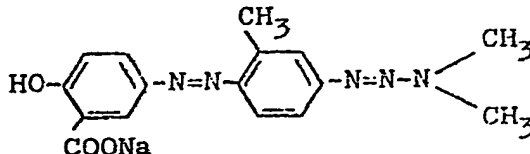
4-hydroxy-4'-(diméthyltriazone)-azobenzène-carboxylate-(3) de sodium.

Point de fusion : 270°C (décomposition).

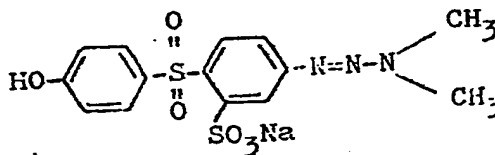


4-hydroxy-2',5'-diméthyl-4'-diméthyltriazone-  
5 azobenzénecarboxylate-(3) de sodium.

<u>Analyse</u> :	C %	H %
Calculé :	56,3	5,0
Trouvé :	55,6	5,4
Point de fusion :	> 300°C.	



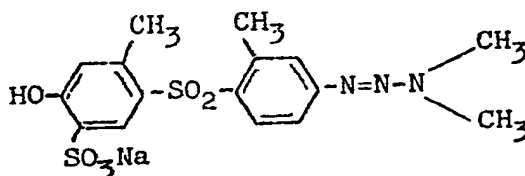
40 4-hydroxy-2'-méthyl-4'-diméthyl-triazène-  
azobenzène-carboxylate-(3) de sodium.



4-hydroxy-4'-diméthyltriazone-diphénylsulfone-sulfonate-(2') de sodium.

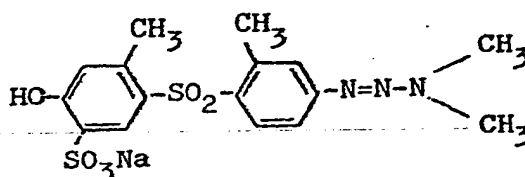
<u>Analyse</u> :	N %
15 Calculé :	10,31
Trouvé :	10,60

Point de fusion : > 330°C.



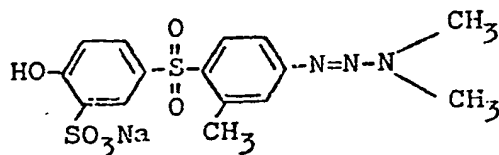
4-hydroxy-2,2'-diméthyl-4'-diméthyltriazeno-di-phénylsulfone-sulfonate-(5) de sodium.

Exemple 5



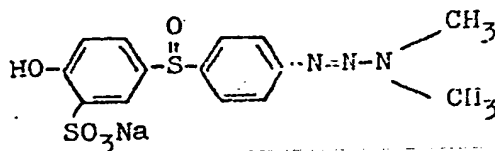
- 5 On dissout 32,5 g de 4-amino-2,2'-diméthyl-4'-hydroxy-5'-~~(acide sulfonique)~~-diphénylsulfone (0,1 mole) avec 4 g d'hydroxyde de sodium (0,1 mole) et 7 g de nitrite de sodium (0,1 mole) dans 150 ml d'eau. On ajoute ensuite cette solution goutte à goutte, à 0°C, à une solution de
- 10 100 ml d'eau et 40 ml d'acide chlorhydrique 12N. Après agitation pendant deux heures à 0-10°C, on ajoute rapidement goutte à goutte la solution de sel de diazonium ainsi obtenue à une solution de 25 g de carbonate de sodium et 12 ml de solution à 40 % de diméthylamine. Pour achever la
- 15 réaction, on continue d'agiter pendant deux heures, puis on ajoute 200 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On filtre à la trompe le produit précipité et on le recristallise dans une solution de chlorure de sodium à demi saturée. Le 4-hydroxy-2,2'-diméthyl-4'-diméthyltriazeno-
- 20 diphényl-sulfone-sulfonate-(5) ainsi obtenu a un point de fusion supérieur à 300°C. En procédant comme indiqué dans

l'exemple 5, on peut préparer les composés suivants :



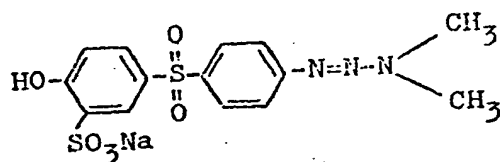
4-hydroxy-2'-méthyl-4'-(diméthyltriazen-1-yl)-diphényl-sulfone-sulfonate-(3) de sodium.

Point de fusion :  $> 330^{\circ}\text{C}$ .



5 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazen-1-yl)-diphénylsulfoxyde-sulfonate-(3) de sodium.

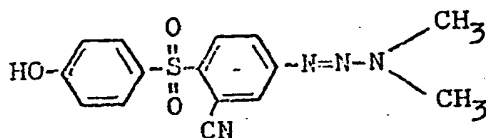
Point de fusion :  $> 300^{\circ}\text{C}$ .



4-hydroxy-4'-(diméthyltriazen-1-yl)-diphénylsulfone-sulfonate-(3) de sodium.

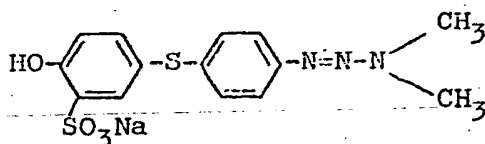
10 Point de fusion :  $> 340^{\circ}\text{C}$ .





4-hydroxy-2'-cyano-4'-diméthyltriazeno-diphényl-sulfone.

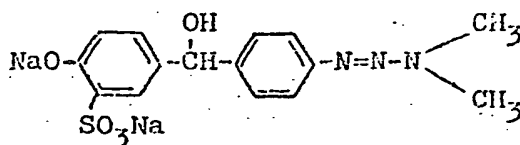
<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	56,8	4,44	17,6
5 Trouvé :	56,8	4,80	16,5
Point de fusion : 210°C (décomposition)			



4-hydroxy-4'-diméthyltriazeno-diphénylsulfure-sulfonate-(3) de sodium.

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
10 Calculé :	44,8	3,76	11,2
Trouvé :	45,0	3,90	10,4
Point de fusion : > 330°C.			

Exemple 6



Sel disodique du 4-hydroxy-3-sulfo-4'-(diméthyl-  
15 triazène)-diphénylméthanol.

## Variante a)

On dissout à chaud 19,7 g (0,05 mole) du sel disodique du 1-(4'-hydroxy-3'-sulfobenzophénone)-3,3-diméthyltriazène dans 100 ml d'eau et on ajoute 2 g d'hydroxyde de sodium dans 5 ml d'eau. En opérant à la température ambiante, on ajoute ensuite 5,5 g (environ 0,15 mole) de borohydrure de sodium et on agite pendant 4 heures à 50°C. On ajoute ensuite la quantité à peu près quintuple d'acétonitrile et on délaie correctement. L'huile se dépose et l'acétonitrile est versé par décantation. On répète le processus. Ensuite, on ajoute de l'acétone, on triture jusqu'à formation de cristaux, on filtre à la trompe et on sèche. On obtient 10g(50 % de la théorie) du sel disodique du 4-hydroxy-3-sulfo-4'-(diméthyltriazène)-diphénylméthanol fondant au-dessus de 420°C, qu'on purifie par dissolution dans du méthanol, séparation de la substance non dissoute par filtration à la trompe et précipitation à l'éther.

## Variante b)

On ajoute à 0°C une solution de 0,7 g de nitrite de sodium dans 5 ml d'eau à 3,17 g (0,01 mole) de 4-amino-4'-hydroxy-3'-sodium-sulfodiphénylcarbinol dans un mélange de 30 ml d'eau et de 2 ml d'acide chlorhydrique à 37 %, et on agite ensuite à 0-5°C pendant 15 minutes. On ajoute cette solution réactionnelle à une solution de 2 g de carbonate de sodium dans 1,5 ml de solution de diméthylamine et dans 20 ml d'eau et on agite ensuite pendant 30 mn à 0-10°C. On ajoute 0,4 g d'hydroxyde de sodium à la solution réactionnelle et on introduit la quantité quintuple d'acétonitrile, on triture et on sépare l'huile précipitée de la phase d'acétonitrile. On répète ce processus. Après trituration de l'huile avec de l'acétone, le produit cristallise, on le filtre à la trompe et on le sèche. Pour la purification, on dissout les cristaux dans du méthanol, on les filtre à la trompe et on précipite le produit à l'éther. Après filtration à la trompe et séchage, on obtient 1,5 g (37 % de la théorie) du produit désiré ayant un point de fusion supé-

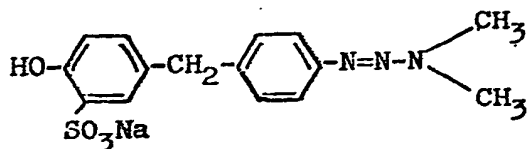
rieur à 420°C.

Analyse :

Calculé pour  $C_{15}H_{15}N_3Na_2O_5S$   
(poids moléculaire 395) :

	N %	S %	Na %
Calculé pour $C_{15}H_{15}N_3Na_2O_5S$ (poids moléculaire 395) :	10,3	7,9	11,4
5 Trouvé :	8,4	7,9	11,1

Exemple 7



- On ajoute de l'acide chlorhydrique à 6,1 g du sel monosodique du 4-amino-4'-hydroxy-3'-sulfodiphénylméthane dans 20 ml d'eau jusqu'à ce que le produit total ait précipité sous la forme de chlorhydrate. Après refroidissement, on filtre à la trompe et on sèche. On dissout les 6,2 g de chlorhydrate dans 60 ml d'eau et 6 ml d'acide chlorhydrique à 37 % et, à 0°C, on ajoute 1,4 g de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau puis on agite pendant 3 heures à environ 5-8°C. Après que la solution réactionnelle a atteint la température ambiante, on filtre à la trompe et on ajoute le produit humide par petites portions à une solution de 4 g de carbonate de sodium dans 20 ml d'eau et 3 ml de solution de diméthylamine à 10°C. Après agitation pendant une heure à 10-15°C, on ajoute 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et on refroidit à 0°C. Après filtration à la trompe et séchage, on recristallise le produit dans l'eau pour le purifier. On obtient 3 g (43 % de la théorie) du 4-hydroxy-4'-diméthyltriazeno-diphénylméthane-sulfonate-(3) de sodium recherché, ayant un point de fusion supérieur à 450°C.

Analyse :

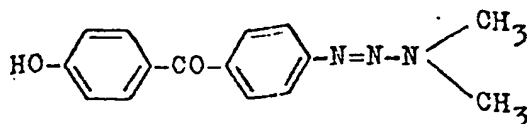
Calculé pour  $C_{15}H_{16}N_3NaO_4S$   
(poids moléculaire 357) :

	N %	Na %	S %
Calculé pour $C_{15}H_{16}N_3NaO_4S$ (poids moléculaire 357) :	11,4	6,4	9,0

Analyse (suite) :

Trouvé :

N %	Na %	S %
10,7	6,0	8,7

Exemple 8

- On dissout 105 g (0,5 mole) de 4-hydroxy-4'-amino-  
 5 benzophénone dans 105 ml d'acide chlorhydrique concentré  
 et 800 ml d'eau. En opérant à 0°C, on ajoute ensuite goutte à  
 goutte 34,5 g de nitrite de sodium dissous dans 50 ml d'eau,  
 en agitant. On ajoute la solution de sel de diazonium ainsi  
 préparée à 0-5° à une solution qui a été préparée à partir  
 10 de 150 g de carbonate de sodium, 300 ml d'eau et 40 g d'une  
 solution à 30-40 % de diméthylamine. On continue d'agiter  
 pendant 30 mn et on sépare le produit réactionnel par fil-  
 tration à la trompe.

Rendement : 65 g (50 % de la théorie) de 4-hydroxy-4'-(diméthyl-  
 15 triazène)-benzophénone.

Analyse :

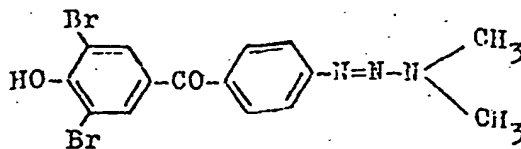
Calculé :

Trouvé :

C %	H %	N %
67,0	5,57	15,6
66,8	5,4	15,3

Point de fusion (après recristallisation dans le toluène) : 158°.

- 20 Les nouvelles substances suivantes ont été préparées  
 de la même façon :



4-hydroxy-3,5-dibromo-4'-(diméthyltriazeno)-benzo-  
 phénone.

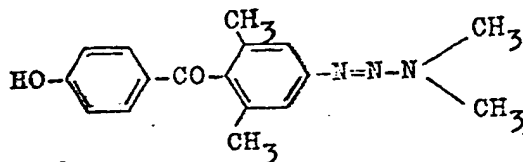
72 33863

52

2154568

Analyse : Br % N %  
Calculé : 38,8 10,2  
Trouvé : 38,2 10,0  
Point de fusion : 127°C.

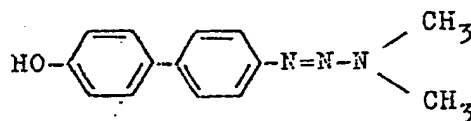
---



5 4-hydroxy-2',6'-diméthyl-4'-(diméthyltriazenè)-  
benzophénone.

Analyse : C % H % N %  
Calculé : 68,8 6,4 14,1  
Trouvé : 68,4 6,2 13,8

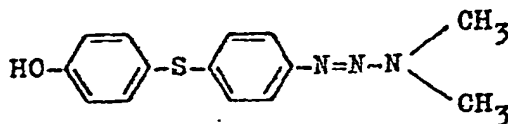
---



10 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazenè)-diphényle.

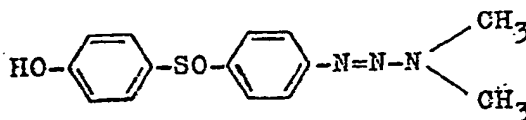
Analyse : C % H % N %  
Calculé : 69,7 6,22 17,4  
Trouvé : 69,5 6,5 16,9

Point de fusion : 85°C



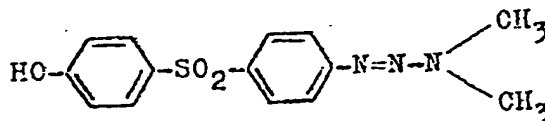
Sulfure de 4-hydroxy-4'-(diméthyltriazenè)-  
diphényle.

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
Calculé :	61,2	5,5	15,4
5 Trouvé :	61,0	5,3	15,1
Point de fusion : 130°C.			



4-hydroxy-4'-(diméthyltriazenè)-diphénylsulfoxyde.

<u>Analyse</u> :	N %	S %
Calculé :	14,54	11,08
10 Trouvé :	14,32	11,00
Point de fusion : 179°C. (décomposition)		



4-hydroxy-4-(diméthyltriazenè)diphénylsulfone.

<u>Analyse :</u>	N %	S %
Calculé :	13,78	10,50
Trouvé :	13,51	10,46

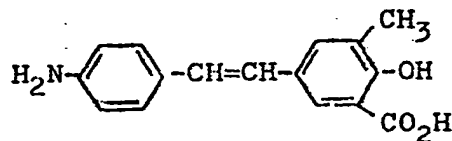
Point de fusion : 170°C.

- 5 La préparation des matières premières nécessaires pour obtenir les composés conformes à l'invention est illustrée à l'aide des exemples suivants :

Exemple 1A

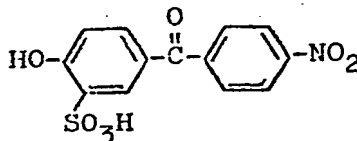
- a) On ajoute à 0°C, 0,15 mole de méthylate de sodium à 9 g (0,05 mole) de 3-méthyl-4-hydroxy-5-carboxy-benzaldéhyde dans 100 ml d'éthanol et on ajoute ensuite lentement, goutte à goutte, à 0°C, 21,7 g de chlorure de p-nitrobenzyltriphenylphosphonium dans 100 ml de méthanol et on continue d'agiter/jusqu'à décoloration de la solution à 0°C
- 15 réactionnelle (environ 24 heures). Ensuite, on chasse le solvant par distillation, on ajoute un litre d'eau et 300 ml de benzène au résidu et on alcalinise la phase aqueuse avec de la lessive de soude. Après agitation énergique par secousses, on sépare la phase benzénique. On ajoute à
- 20 la phase aqueuse une solution concentrée de chlorure de sodium, ce qui précipite le sel bimétallique, et on le filtre à la trompe. On dissout dans l'eau le produit de filtration à la trompe et on précipite par addition d'acide chlorhydrique concentré, l'acide libre qu'on recristallise dans de l'acéto-
- 25 nitrile. On obtient 6 g (43 % de la théorie) de 3-méthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4'-nitrostilbène sous la forme de cristaux jaunes fondant à 245°C.

b)



- On ajoute à 30°C, 4 g de chlorure d'ammonium dans
- 30 15 ml d'eau à 15 g (0,05 mole) du composé nitré décrit en 1Aa)

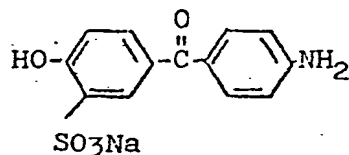
- dans 200 ml d'acétone en présence de 50 g de poudre de zinc, et on refroidit à l'eau glacée. On filtre à la trompe le zinc et son oxyde, on lave ensuite trois fois avec 200 ml d'acétone chaude, on chasse l'acétone par distillation et on met le
- 5 résidu en suspension dans 200 ml d'eau. On alcalinise la suspension avec un peu de lessive de soude et on la fait bouillir, on la filtre à chaud à la trompe et on jette le résidu du filtre. On ajoute au filtrat une solution saturée de chlorure de sodium, et il se forme au cours du refroidissement
- 10 un précipité du sel de sodium qu'on fait cristalliser par grattage. On filtre les cristaux à la trompe et on les dissout à chaud dans 300 ml d'eau, on acidifie la solution à l'acide acétique cristallisable, on fait bouillir pendant quelques minutes, on refroidit et on filtre à la trompe.
- 15 On obtient 8 g (57,3 % de la théorie) de 3-méthyl-4-hydroxy-5-carboxy-4'-aminostilbène fondant à 205-220°C.

Exemple 2A

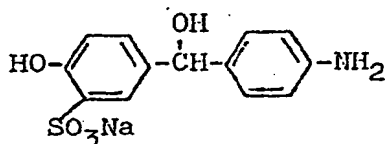
- a) On dissout 120 g (0,5 mole) de 4-hydroxy-4'-nitro-benzophénone dans 600 g d'acide sulfurique concentré
- 20 et on agite pendant deux heures à 80°C. Ensuite, on verse la solution réactionnelle sur deux kilogrammes de /<sup>glace</sup> on chauffe à 70°C et on filtre à chaud à la trompe. On ajoute au filtrat deux litres de solution saturée de chlorure de sodium, on refroidit et on filtre à la trompe le composé précipité qu'on
- 25 lave avec une solution de chlorure de sodium. On effectue la purification par reprécipitation dans une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée à 3:1. On obtient 75 g (46,4 % de la théorie) de 4-hydroxy-3-sulfo-4'-nitrobenzophénone fondant à 310°C.



b)



On ajoute 5 g de palladium fixé sur du noir animal à 48,5 g (0,15 mole) du composé nitré préparé en 2Aa) dans 500 ml de méthanol, et 8,1 g de méthylate de sodium dans 50 ml de méthanol et on fait arriver de l'hydrogène à la température ambiante jusqu'à saturation (environ 4 litres d'hydrogène moléculaire). On sépare le catalyseur par filtration à la trompe, on précipite à l'éther le produit désiré et en refroidissant le produit réactionnel, on le fait cristalliser par trituration. Après filtration à la trompe et séchage, on obtient 25 g (53 % de la théorie) du sel monosodique de la 4-hydroxy-3-sulfo-4'-amino-benzophénone sous la forme de cristaux blancs fondant à 295°C.

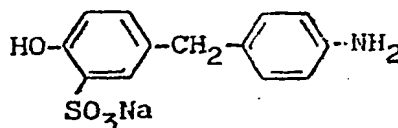
Exemple 3A

On ajoute 1,2 g de soude caustique à 3,49 g (0,01 mole) du monochlorhydrate de 4-amino-4'-hydroxy-3'-sulfo-benzophénone dans 40 ml d'eau et on agite jusqu'à ce que la dissolution soit totale. On ajoute à la solution réactionnelle 1,1 g de borohydrure de sodium et on agite pendant 4 heures à 50°C. Ensuite, on acidifie légèrement à l'acide acétique cristallisable, on chasse le solvant par distillation et on chauffe le résidu dans du diméthylformamide,

on le filtre à la trompe à chaud et on refroidit le filtrat. Ensuite, on ajoute de l'éther et du méthanol, on triture et on filtre à la trompe. On dissout le produit dans un peu de solution de chlorure de sodium à demi saturée, on chauffe  
 5 et on filtre à la trompe. On met le résidu de filtration en suspension dans un grand volume d'acétone, on fait cristalliser par trituration le produit devenant huileux, on le filtre à la trompe et on le lave à l'éther. Après séchage, on recristallise le produit dans une solution de chlorure de sodium  
 10 à demi saturée. On obtient 1,5 g (46 % de la théorie) de 4-hydroxy-4'-amino-diphénylméthanol-sulfonate-(3) de sodium fondant au-dessus de 320°C.

<u>Analyse :</u>		N %	Na%	S %
Calculé pour $C_{13}H_{12}NNaO_5S$				
15	(poids moléculaire 317) :	13,3	7,3	10,1
	Trouvé :	12,7	7,0	10,0

Exemple 4A



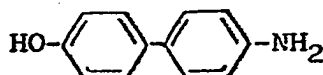
On dissout 7 g (0,02 mole) du sel monosodique de la 4-amino-4'-hydroxy-3'-sulfobenzophénone dans 100 ml  
 20 d'eau, et on ajoute 1,6 g de soude caustique. On réduit cette solution à 100-120°C sous pression manométrique de 80 à 100 bars, à l'autoclave en présence de nickel de Raney et d'hydrogène, pendant environ deux heures. On ajoute 5 litres d'acétonitrile et le produit précipite. Après filtration/à la  
 25 et séchage, le produit brut a une pureté suffisante pour la suite du traitement.

Rendement : 5 g (83 % de la théorie) de 4-hydroxy-4'-amino-diphénylméthane-sulfonate-(3) de sodium fondant au-dessus de 450°C.

<u>Analyse :</u>	N %	Na %	S %
Calculé pour $C_{13}H_{12}NNaO_4S$ (poids moléculaire 301)	4,7	7,6	10,6
Trouvé :	3,6	7,0	9,8

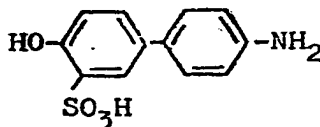
5 Exemple 5A

a)



On ajoute, à 85°C, 5 ml d'acide chlorhydrique concentré à 13 g (0,05 mole) de 4-amino-4'-acétylamino-biphényle sous la forme du chlorhydrate dans 200 ml d'eau, on refroidit à 10°C et on ajoute, à 5-10°C, 3,5 g de nitrite de sodium dans 5 ml d'eau. Après agitation pendant deux heures, on verse la solution réactionnelle dans 200 ml d'acide sulfurique à 40 % et on continue d'agiter pendant 3 heures à 90°C. Le produit se présente sous la forme du sulfate et la suspension chaude est neutralisée avec de la lessive de soude concentrée. On filtre à la trompe le produit précipité, on le sèche et on l'utilise directement dans la suite des opérations. Le 4-amino-4'-hydroxy-biphényle fond à 270°C.

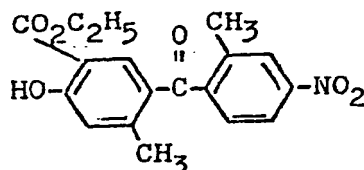
b)



On ajoute 100 ml d'acide sulfurique concentré à 22,7 g (0,1 mole) de 4-hydroxy-4'-aminobiphényle en refroidissant correctement, et on maintient la température à 25°C. Après agitation pendant 8 heures à la température ambiante, on verse dans 200 ml d'eau, on refroidit et on filtre à la trompe. On met le résidu en suspension dans 300 ml d'eau et on ajoute à la solution de la lessive de

soude concentrée. On filtre à la trompe le produit repré-  
cipité, on acidifie le filtrat à l'acide acétique cristalli-  
sable et on précipite ainsi le produit. On le filtre à  
la trompe et on le sèche. Le produit de couleur grise se  
5 carbonise au-dessus de 360°C.

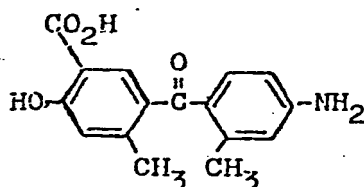
Exemple 6A



a)

En opérant à 0-5°C, on ajoute du chlorure de  
2-méthyl-4-nitrobenzoyle puis 54 g (0,3 mole) d'ester éthy-  
10 lique d'acide 5-méthyl-salicylique à 120 g (0,9 mole) de  
trichlorure d'aluminium dans 300 ml de chloréthylène.  
On agite pendant environ 16 heures à la température ambiante,  
puis on chauffe à l'ébullition au reflux pendant une heure et  
on chasse ensuite le solvant par évaporation sous vide. On  
15 verse le résidu sur de la glace et, après addition d'un litre  
d'éther de pétrole, on agite correctement et on filtre à  
la trompe. On obtient 103 g de 5-carboéthoxy-4-hydroxy-2-  
méthyl-4'-nitro-2'-méthylbenzophénone sous la forme d'une  
poudre légèrement jaune qui fond à 119°C après recristalli-  
20 sation dans l'éthanol.

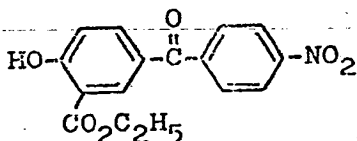
b)



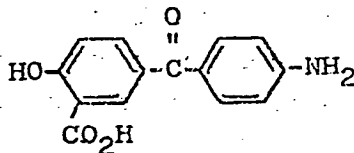
4-hydroxy-5-carboxy-  
2,2'-diméthyl-4'-  
aminobenzophénone

On réduit 103 g (0.3 mole) du produit obtenu en 6Aa) dans 500 ml d'éthanol, à la température d'ébullition, avec 105 g de sulfure de sodium à 9 molécules d'eau de cristallisation, dans 200 ml d'eau. On agite ensuite pendant une  
5 heure à 60°C, on filtre à la trompe à chaud, on concentre le filtrat et on dissout le résidu dans de l'eau. On acidifie la solution à l'acide chlorhydrique et on sépare le précipité par filtration à la trompe. On purifie la substance par re-  
cristallisation dans un peu d'éthanol ou par dissolution à  
10 chaud dans l'éthanol, filtration et précipitation à l'eau. On obtient 80 g (9,35 % de la théorie) d'une poudre pratiquement incolore fondant à 170-180°C (en se frittant à partir de 150°C).

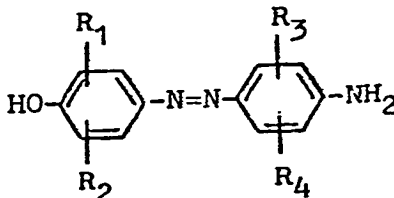
En procédant par analogie avec l'exemple 6Aa) et  
15 6Ab), on obtient les composés suivants :



4-hydroxy-3-carboethoxy-4'-nitro-benzophénone ;  
point de fusion, 111-115°C (après recristallisation dans l'éthanol) ; rendement : 63 % de la théorie.



4-hydroxy-3-carboxy-4'-amino-benzophénone ;  
20 point de fusion 185°C (après recristallisation dans un peu d'acide acétique cristallisable) ; rendement : 62 % de la théorie.

Exemple 7A

On obtient de la façon suivante des composés du type de cette formule .

- On délaie ensemble une mole d'une amine aromatique portant un groupe hydroxy en position 4, 750 ml d'eau et 300 ml d'acide chlorhydrique concentré et on refroidit à 0°C. On ajoute goutte à goutte à ce mélange une solution aqueuse d'une mole de nitrite de sodium et on continue d'agiter pendant une heure à 0°C. Ensuite, on ajuste le pH à 2-3 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et, en opérant à la température ambiante, on ajoute goutte à goutte 280 ml d'anhydride acétique. Après agitation pendant une heure, on ajoute une mole d'une seconde amine aromatique (composant de copulation) dans 300 ml d'eau et 100 ml d'acide chlorhydrique concentré.
- Après neutralisation de l'acide avec une solution aqueuse de lessive de soude, en ajustant le pH à 3, on continue d'agiter pendant 16 heures à la température ambiante. On filtre à la trompe le produit précipité, on le déshydrate et on l'utilise sous cette forme dans les opérations subséquentes.

20 Exemple 8A

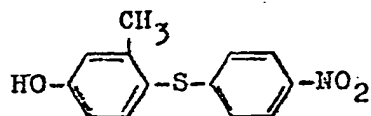
Technique opératoire générale, pour la préparation de sulfures de diphenyle substitués.

- a) On dissout 0,6 mole de thiohydroquinone et 0,7 mole de carbonate de sodium dans 400 ml d'eau.
- En opérant à la température ambiante, on ajoute rapidement, goutte à goutte à cette solution, une solution de 0,6 mole du composé p-nitrochlorobenzénique dans 350 ml d'éthanol. On chauffe le mélange au reflux pendant environ 16 heures.

On élimine le solvant à l'évaporateur rotatif, on ajoute de l'eau au résidu, on acidifie légèrement à l'acide acétique et on filtre à la trompe le précipité obtenu.

On prépare de cette façon les composés suivants :

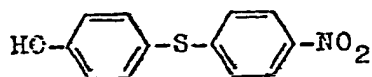
5



P.F. 160°C

Sulfure de 4-hydroxy-2-méthyl-4'-nitrodiphényle

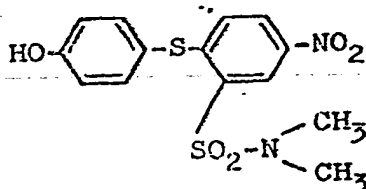
10



P.F. 153°C

Sulfure de 4-hydroxy-4'-nitrodiphényle

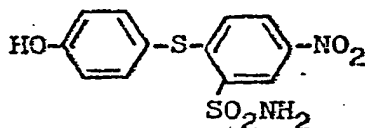
15



P.F. 173-174°C

Sulfure de 4-hydroxy-2'-N,N-diméthylaminosulfonyl-4'-nitrodiphényle

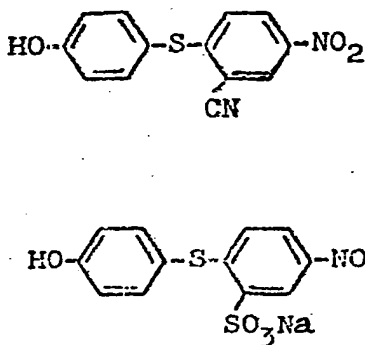
20



P.F. 250°C

Sulfure de 4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-nitrodiphényle

25



P.F. &gt; 350°C

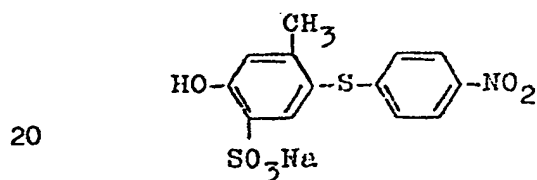
4-hydroxy-4'-nitrodiphénylsulfure-sulfonate-(2') de sodium

b) Ces composés peuvent être réduits par des procédés classiques en composés amino.

Exemple 9A

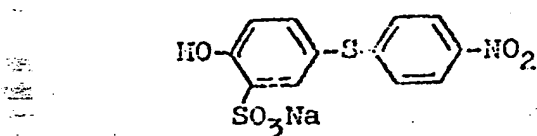
Technique opératoire générale pour la sulfonation des sulfures de diphenyle substitué .

(a) On ajoute 0,5 mole de sulfure de 4-hydroxydiphényle à 300 ml d'acide sulfurique concentré et on agite pendant une heure à la température ambiante. Ensuite, on verse sur de l'eau glacée et on extrait la solution aqueuse avec, au total, environ 1 litre d'éther. On ajoute 120 g de sulfate de sodium à la solution dans l'éther, en agitant. La solution se solidifie au bout d'un certain temps en formant un magma visqueux. On filtre ce magma à la trompe et on l'agite avec deux litres d'eau jusqu'à disparition totale. On filtre le résidu à la trompe et on le sèche.



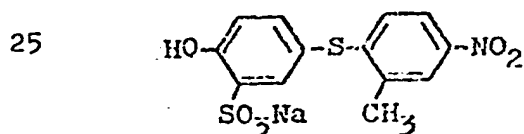
P.F. > 300°C

4-hydroxy-6-méthyl-4'-nitro-diphénylsulfure-sulfonate-(3) de sodium



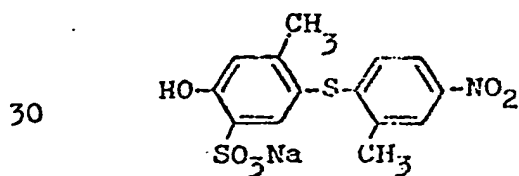
P.F. 330°C

4-hydroxy-4'-nitrodiphénylsulfure-sulfonate-(3) de sodium



P.F. 300°C

4-hydroxy-2'-méthyl-4'-nitrodiphénylsulfure-sulfonate-(3) de sodium

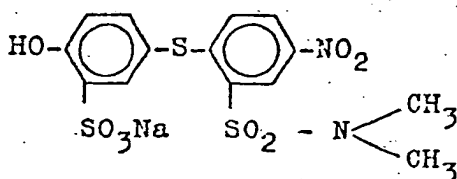


P.F. 280°(décomposition)

4-hydroxy-2,2'-diméthyl-4'-nitrodiphénylsulfure-sulfonate-(5) de sodium



5



P.F. &gt; 300°C

4-hydroxy-4'-nitro-2'-  
N,N-diméthylaminosul-  
fonyl-diphénylsulfure-  
sulfonate-(3) de  
sodium.

(b) La réduction du groupe nitro en groupe amino  
est effectuée de la manière usuelle.

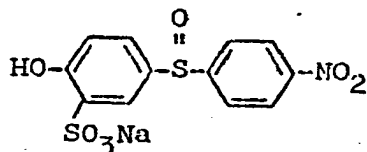
Exemple 10A

- 10 Oxydation de sulfures diphényles substitués en  
sulfoxydes correspondants.

Technique opératoire générale :

- a) On agite 0,15 mole de sulfure de diphenyle dans  
320 ml d'acide acétique cristallisable et 15 ml de peroxyde  
15 d'hydrogène à 30 % pendant 8 jours à la température ambiante.  
Ensuite, on filtre à la trompe, on lave avec un peu d'éthanol  
et on sèche. On obtient de la même manière les composés sui-  
vants :

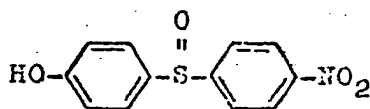
20



P.F. &gt; 300°C

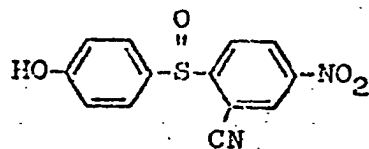
4-hydroxy-4'-nitro-  
diphénylsulfoxyde-  
sulfonate-(3) de sodium

25



P.F. 194°C

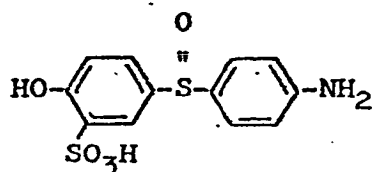
4-hydroxy-4'-nitro-  
diphénylsulfoxyde



P.F. 240-241°C

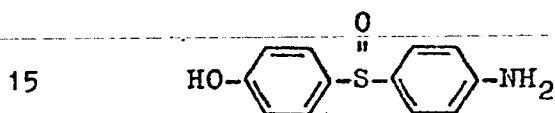
4-hydroxy-2'-cyano-  
4'-nitro-diphényl-  
sulfoxyde

- b) On dissout 0,1 mole du composé nitro dans 0,5-1 litre de méthanol aqueux et on agite pendant deux heures avec un gramme de nickel de Raney, à la température ambiante. On filtre, on ajoute du catalyseur frais et on hydrogène jusqu'à l'absorption de la quantité théorique d'hydrogène moléculaire à la température ambiante et à la pression atmosphérique. On sépare le catalyseur, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique concentré, on filtre le précipité à la trompe et on le sèche. On prépare de la même manière les amines suivantes:



P.F. 260-262°C

4-hydroxy-3-sulfo-4'-aminodiphenylsulfoxide



P.F. 169°C

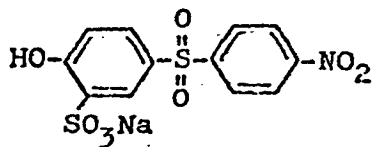
4-hydroxy-4'-aminodiphenylsulfoxide

Exemple 11A

Oxydation des sulfures diphenyliques substitués en sulfones correspondantes.

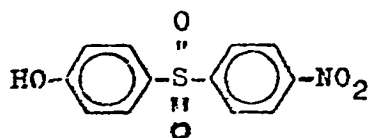
- 20 Technique opératoire générale :

- a) On chauffe au reflux pendant trois heures, 0,25 mole du sulfure diphenylique dans 300 ml d'acide acétique cristallisable et 270 ml de peroxyde d'hydrogène à 30 %. On chasse le solvant à l'évaporateur rotatif, on triture le résidu avec du méthanol ou de l'eau, on le filtre à la trompe et on le sèche.

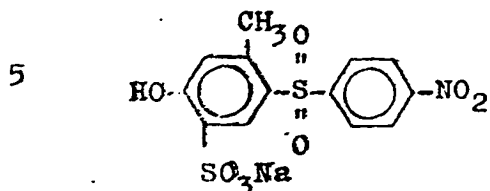


P.F. 328°C

4-hydroxy-4'-nitrodiphenylsulfone-sulfonate-(3) de sodium



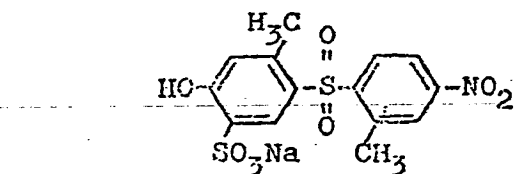
P.F. 114°C

4-hydroxy-4'-nitro-  
diphénylsulfone

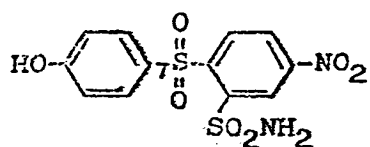
P.F. &gt; 300°C

4-hydroxy-6-méthyl-4'-  
nitrodiphénylsulfone-  
sulfonate-(3) de sodium

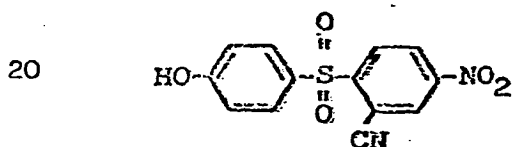
P.F. &gt; 300°C

4-hydroxy-2'-méthyl-4'-  
nitrodiphénylsulfone-  
sulfonate-(3) de sodium

P.F. &gt; 300°C

4-hydroxy-2,2'-diméthyl-  
4'-nitro-diphényl-  
sulfone-sulfonate-(3)  
de sodium

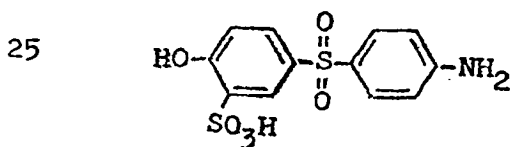
P.F. 224-226°C

4-hydroxy-2'-sulfamido-  
4'-nitro-diphénylsulfone

P.F. 217-219°C

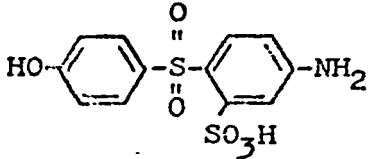
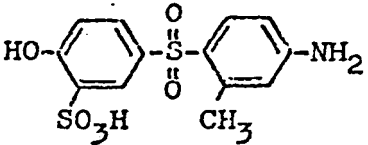
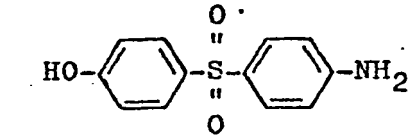
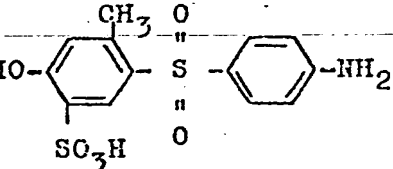
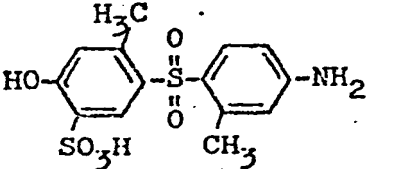

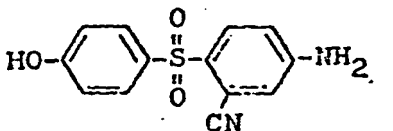
4-hydroxy-2'-cyano-4'-  
nitro-diphénylsulfone

b) On effectue la réduction des composés nitrés de  
la manière indiquée en 10Ab) :



P.F. &gt; 315°C

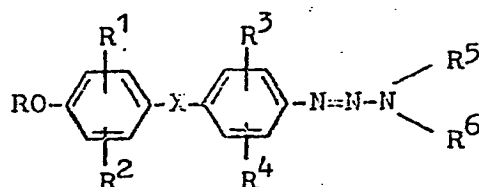
4-hydroxy-3-sulfo-4'-  
aminodiphénylsulfone

- 5 
- P.F. > 300°C  
4-hydroxy-2'-sulfo-4'-amino-diphenyl-sulfone
- 10 
- P.F. 308°C  
4-hydroxy-3-sulfo-2'-methyl-4'-amino-diphenyl-sulfone
- 15 
- P.F. 162°C  
4-hydroxy-4'-amino-diphenylsulfone
- 20 
- P.F. > 300°C  
4-hydroxy-6-méthyl-3-sulfo-4'-amino-diphenyl-sulfone
- 25 
- P.F. 300°C  
2-méthyl-4-hydroxy-5-sulfo-2'-methyl-4'-aminodiphenylsulfone
- 30 
- P.F. 198-200°C  
4-hydroxy-2'-sulfamido-4'-amino-diphenyl-sulfone
- 35 
- P.F. 228-230°C  
4-hydroxy-2'-cyano-4'-amino-diphenyl-sulfone

Les autres matières premières utilisées pour la préparation des composés de l'invention sont obtenues d'une manière analogue.

REVENDICATIONS

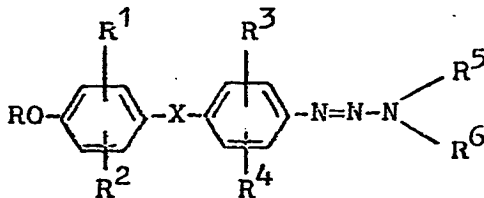
1. Nouveaux 1-phényl-3,3-dialkyltriazènes, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule :



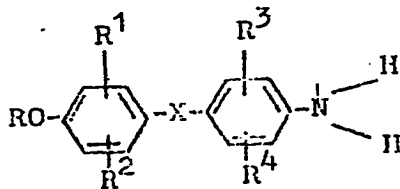
I

dans laquelle R désigne un atome d'hydrogène ou le cation d'une  
 5 base acceptable du point de vue physiologique, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent être identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, le groupe carboxyle, le groupe acide sulfonique et les sels du groupe carboxyle ou du groupe  
 10 sulfonyle avec des bases acceptables du point de vue physiologique, ou un halogène, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> peuvent être identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, un groupe cyano, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, sulfamide, acide sulfonique ou ses sels avec des bases acceptables du point de vue physiologique, un halogène, un groupe carboxyle ou le groupe -SO<sub>2</sub>N<sup>R'</sup><sub>R''</sub>,  
 15 dans lequel R' et R'' peuvent être identiques ou différents et représentent des groupes alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, et X est une liaison directe carbone-à-carbone, un groupe azo, sulfo, carbonyle, sulfure, oxyde, sulfoxyde, un groupe éthylène ou méthylène éventuellement substitué par un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, un  
 20 groupe hydroxyle ou un halogène, ou un groupe éthénylène substitué, éventuellement par un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou un halogène ; et R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> peuvent être identiques ou différents et désignent un groupe alkyle en C<sub>1</sub> ou C<sub>2</sub>.

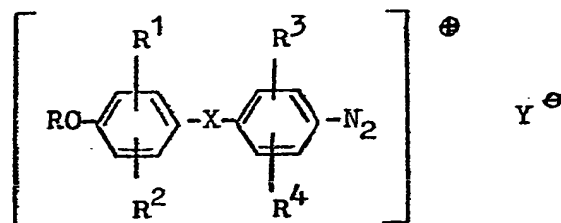
2. Procédé de préparation de 1-phényl-3,3-dialkyl-  
 25 triazènes, de formule :



- (dans laquelle R désigne un atome d'hydrogène ou le cation d'une base acceptable du point de vue physiologique,  $R^1$  et  $R^2$  peuvent être identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ , le groupe carboxyle, le
- 5 groupe acide sulfonique et les sels du groupe carboxyle ou du groupe sulfonyle avec des bases acceptables du point de vue physiologique, ou un halogène,  $R^3$  et  $R^4$  peuvent être
- identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, un groupe cyano, alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ , alkoxy en  $C_1$  à  $C_4$ , sulfamide, acide
- 10 sulfonique ou ses sels avec des bases acceptables du point de vue physiologique, un halogène, un groupe carboxyle ou le groupe  $-SO_2N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$ , dans lequel  $R'$  et  $R''$  peuvent être identiques ou différents et représentent des groupes alkyle en
- $C_1$  à  $C_4$ , et X est une liaison directe carbone-à-carbone, un
- 15 groupe azo, sulfo, carbonyle, sulfure, oxyde, sulfoxyde, ou un groupe éthylène ou méthylène éventuellement substitué par un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ , un groupe hydroxyle ou un
- halogène, ou un groupe éthénylène substitué éventuellement par un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ou un halogène ; et  $R^5$  et  $R^6$
- 20 peuvent être identiques ou différents et désignent un groupe alkyle en  $C_1$  ou  $C_2$ ), procédé caractérisé par le fait qu'on diazote des dérivés aminophényles de formule :

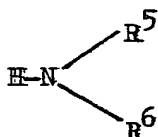


(dans laquelle R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et X ont les définitions données ci-dessus) ou les sels d'acides forts de ces dérivés aminophényles en présence d'un acide fort et on fait réagir en présence d'un accepteur d'acide les sels de diazonium produits, de formule :



(dans laquelle R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et X ont les définitions données ci-dessus et Y désigne un anion d'un acide fort) éventuellement après leur isolement, avec des dialkylamines de formule :

10



(dans laquelle R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> peuvent être identiques ou différents et désignent des groupes alkyle en C<sub>1</sub> ou C<sub>2</sub>) et le cas échéant, on libère les groupes hydroxy ou acides ou les deux des sels obtenus et on prépare éventuellement des sels à partir des composés obtenus et, le cas échéant, lorsque X désigne le groupe carbonyle dans les composés obtenus, on transforme ce groupe, après isolement éventuel des composés, avec un hydrure métallique complexe en groupe -CHOH et on libère éventuellement des sels obtenus le groupe hydroxyle ou le groupe acide ou les deux et on prépare, éventuellement, un sel.

3. Médicament cancérostatique, caractérisé par le fait qu'il contient au moins un 3,3-diméthyltriazène suivant

72 33863

71

2154568

la revendication 1.

4. Médicament cancérostatique suivant la revendication 3, caractérisé par le fait qu'il contient en outre des supports inertes non toxiques, acceptables du point
- 5 de vue pharmaceutique.



72 33863

PL:I-5

2154568

FIG. 1

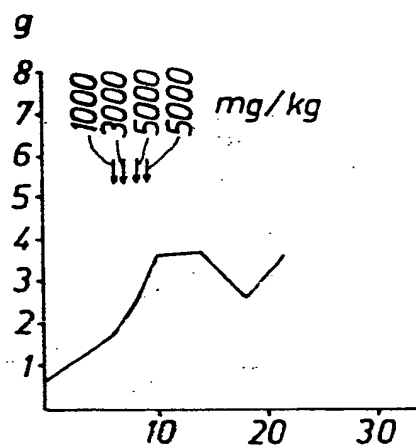
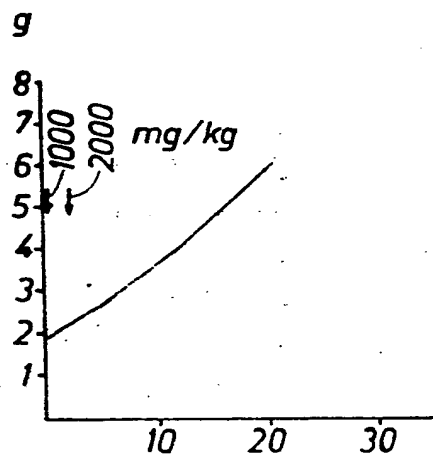


FIG. 2



72 33863

PL:II-5

2154568

FIG. 3

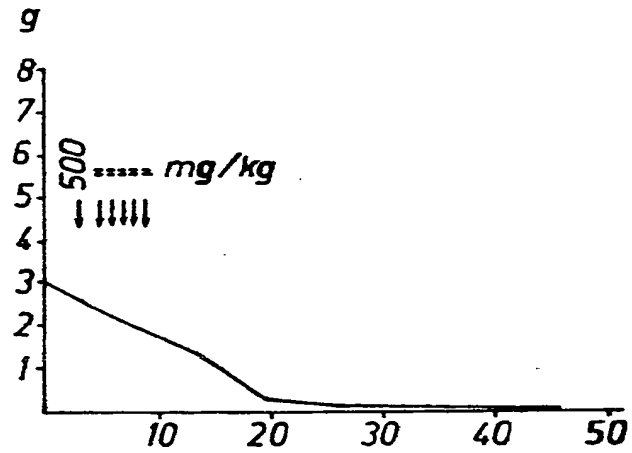
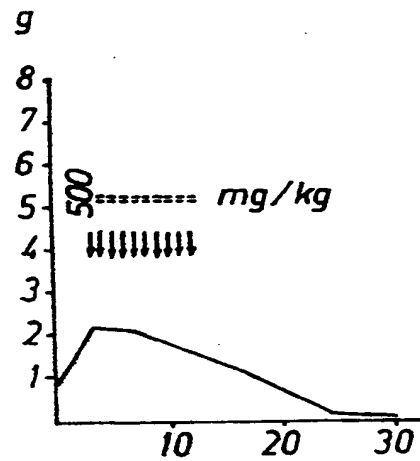


FIG. 4



72 33863

PL:III-5

2154568

FIG. 5

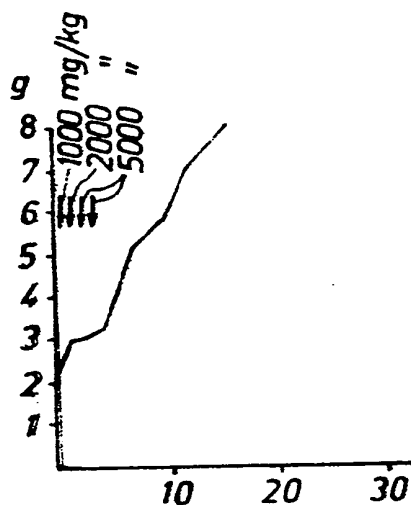
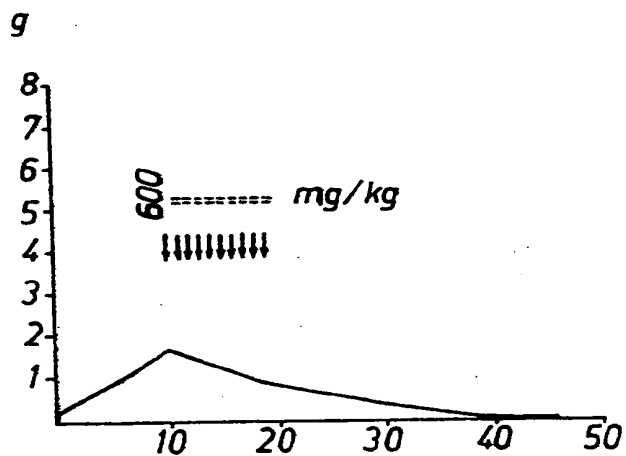


FIG. 6



72.33863

PL:IV-5

2154568

FIG. 7

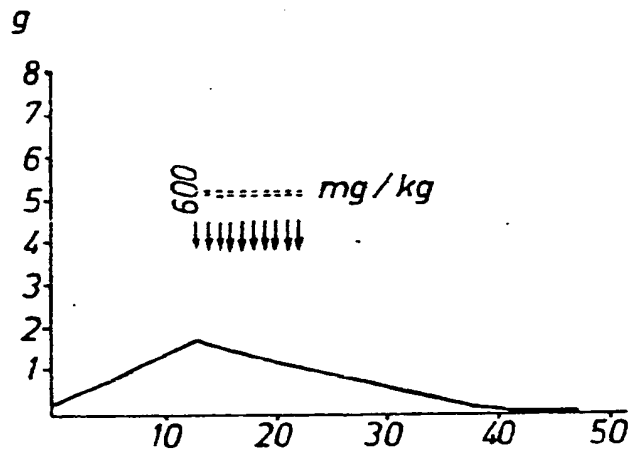
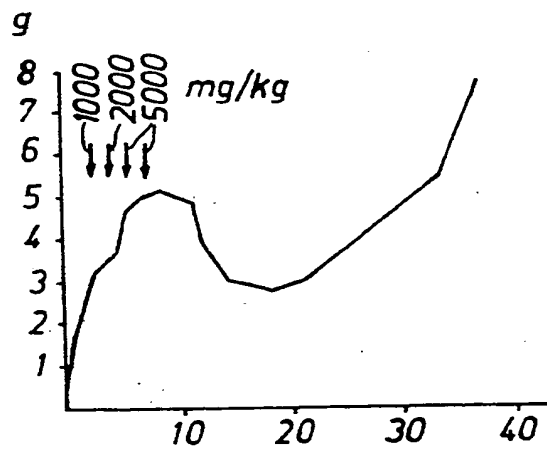


FIG. 8

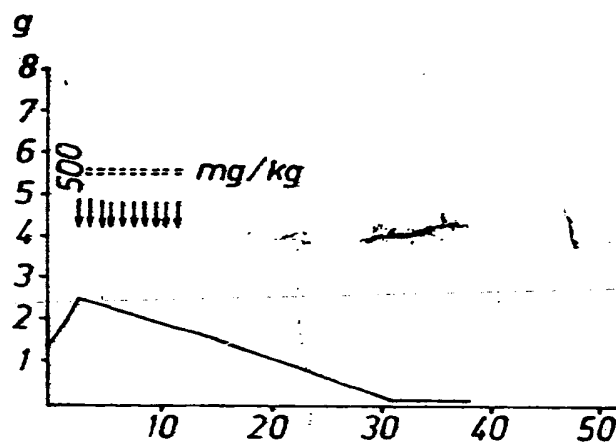


72 33863

PL:V-5

2154568

FIG. 9



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**